

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

VICTOR FRASEY

1869-1939

Notre collègue Victor Frasey a succombé le 19 août dernier. Il était né à Paris le 8 novembre 1869. En 1893, quatre ans après qu'il eut terminé ses études à l'Ecole vétérinaire d'Alfort, il fut désigné par Nocard à M. Roux et à M. Louis Martin pour collaborer à la production du sérum antidiphétique. La direction de l'Institut Pasteur lui confia alors la station d'essais où devaient être soumises à des épreuves préalables les méthodes de préparation des sérums thérapeutiques chez les grands animaux.

Parallèlement à cette besogne pratique, qui absorba une grande partie de son activité, Frasey sut mener à bonne fin diverses recherches expérimentales et il réussit à mettre au point les techniques d'hyperimmunisation du cheval contre la bactéridie charbonneuse et contre le bacille du rouget.

Pendant la guerre, il s'efforça d'accélérer et d'accroître la production du sérum antidiphétique et du sérum antitétanique. En 1920, Maurice Nicolle l'associa aux recherches qu'il

avait entreprises sur la préparation des sérum s antimicrobiens et antitoxiques, avec Debains et Nicolas.

Lorsque se manifestèrent les premiers signes de la maladie dont il devait mourir, Frasey se rendit compte de la gravité de son état. Néanmoins il continua courageusement à accomplir sa tâche jusqu'au jour où il dut s'avouer vaincu. Il fut alors nommé chef de service honoraire et se retira à Ville-neuve-la-Guyard (Yonne) où il vient de s'éteindre.

L'Institut Pasteur rend hommage au zèle, à la conscience et au dévouement avec lesquels Victor Frasey contribua au développement de l'œuvre commune. Il conservera fidèlement le souvenir de ce bon collaborateur et des services éminents qu'il lui a rendus pendant près de quarante années.

**LES ASPECTS  
ANATOMO-CLINIQUES D'UNE MALADIE DÉMYÉLINISANTE  
OBSERVÉE CHEZ LE SINGE  
LA LEUCO-ENCÉPHALOMYÉLOSE PÉRIVASCULAIRE  
CONFLUENTE**

par LUDO VAN BOGAERT.

(Jardin zoologique [Anvers]. Institut Bunge [Berchem-Anvers].)

**I. — Introduction.**

Nous poursuivons, depuis quelque temps déjà, des recherches cliniques et anatomiques sur les *affections neurologiques spontanées* des singes. Nous nous sommes défendu expressément de les assimiler aux maladies décrites chez l'homme, à cause des déductions *étiologiques* qu'on pourrait être tenté d'en tirer. Cette réserve n'exclut pas l'intérêt qu'il y a de rapprocher certaines d'entre elles sur le plan *histopathologique* des affections connues chez l'homme. C'est précisément le cas des affections dont traite ce mémoire.

Le groupe que voici a été, en effet, à l'origine d'hypothèses multiples sur la pathogénie de la sclérose en plaques et de la sclérose diffuse. Nous n'en méconnaissions aucunement l'intérêt *théorique*, mais nous les considérons comme *injustifiées* et de nature à introduire dans l'étude des maladies des espèces animales et humaine des imprécisions nuisibles aux progrès de la neuropathologie comparée. Nées du besoin d'un groupement des maladies humaines, ce besoin s'est trouvé insuffisamment tempéré par cette notion que des formules histopathologiques même précisées avec les techniques les plus modernes, ne permettent aucune induction causale : nous serons ainsi conduits, par l'exposé même de ces faits, à prendre position au sujet de certaines analogies et classifications proposées.

Pour serrer les faits de plus près, il est indispensable de rappeler les étapes de nos connaissances sur ces maladies démyélinisantes, domaine où la diversité des noms proposés a encore contribué à semer la confusion.

En 1929, F. Schob présenta, pour la première fois, l'étude d'une affection singulière survenant chez l'orang-outang qu'il décrivit, très complètement en 1931 [1] sous le nom de « *sclérose disséminée confluente de la substance blanche du centre ovale chez le singe, combinée à une atteinte systématique des nerfs optiques, des racines et des cordons postérieurs* ». Il en rapportait deux cas, rappelait des cas antérieurs de Schroeder et discutait la relation du tableau morbide qu'il isolait avec les cas de Rothmann et Levaditi, Lépine et Schoen et Perdrau.

Le cas de Levaditi, Lépine et Schoen [2] fut présenté par ces auteurs comme une *cécité spontanée* à rattacher en tant qu'encéphalopathie au groupe de la sclérose diffuse. Ce premier singe de Levaditi, Lépine et Schoen était un *Macacus rhesus* (*Macacus rhesus*, 401) qui, au cours d'inoculation de Bi-métal, présenta de la cécité, tout en conservant un certain degré de perception lumineuse. L'examen oculaire, fait par M. Morax, montra une papille normale avec contraction pupillaire conservée, et, trois semaines plus tard, des papilles pâles, sans œdème, avec une contraction faible.

A l'autopsie, les auteurs notaient des lésions bilatérales et symétriques du centre ovale pariéto-occipital, à aspect de taches de démyélinisation irrégulières rappelant la sclérose disséminée. Ils distinguent, dans ces plages, deux types : un type récent en pleine phase évolutive avec corps granuleux, un type plus évolué, phase stabilisée à démyélinisation très avancée, à cellules étoilées, fibres névrogliques, presque sans corps granuleux. Les auteurs homologuaient cette affection à la maladie de Schilder-Foix, estimant que le virus atteignait le névraxe par voie vasculaire et, après enquête chez Hagenbeck et Chapman, ils estimaient que l'affection devait être très rare chez le singe.

En 1932, H. J. Scherer [3] apporta l'étude anatomique de 5 cas qu'il avait pu comparer aux coupes de 2 cas de Schob et établit, pour la première fois, l'analogie des lésions médullaires dans cette maladie, tant au point de vue de la localisation

des foyers que de leurs qualités histologiques, avec celles de la myélose funiculaire de l'homme. Cette même analogie existait pour les lésions médullaires du cas de Schob comme cet auteur l'admit ultérieurement. Il étendit cette analogie aux lésions cérébrales et optiques périphériques et confirma les données de Schob sur la participation du système nerveux périphérique (racines postérieures) à la maladie, soulignant combien ces localisations séparaient le processus observé chez le singe de celui décrit chez l'homme où elles sont exceptionnelles.

Ces travaux de Schob et Scherer n'ont pas retenu l'attention des observateurs de l'Institut Pasteur, car, en 1933, Levaditi [4, 5] apporta 2 cas nouveaux de la même affection sous le nom de « cécité spontanée épidémique du singe » avec G. Hornus et M<sup>le</sup> R. Schoen, sans tenir compte des publications de Schob et Scherer. Ces *Macacus rhesus* provenaient d'une épidémie d'amaurose spontanée observée à l'Institut sérothérapique de Milan par le professeur Belfanti.

Sur le premier de ces singes : peu de renseignements si ce n'est que les auteurs découvrirent une atteinte du tractus optique (nerf, chiasma et bandelettes) et notèrent l'intégrité des radiations optiques de Gratiolet. Le second (M. Rh. 598) présentait à nouveau une atrophie optique bilatérale (Dr M. Morax) et fut maintenu en vie pendant deux cent quatre-vingt-dix jours après le début probable de la maladie. Les auteurs y observaient une prolifération du conjonctif interstitiel du nerf optique et une démyélinisation irrégulière « en plaques » correspondant à des nids de corps granuleux. Le chiasma présentait la même lésion mais avec une certaine multiplication astrocytaire. Le reste de l'encéphale était normal. La moelle présentait dans toute son étendue une démyélinisation des cordons de Goll et de Flechsig. Les ganglions rachidiens présentaient une satellitose moyenne.

Ils considéraient que les lésions décrites représentaient trois stades d'un même processus, ceux-ci consistant en une atteinte des trois neurones visuels : le neurone périphérique, rétino-diencéphalique, diencéphalo-cortical, et éventuellement en une atteinte des cordons médullaires. Tout en indiquant l'analogie de ces maladies avec les affections humaines du système nerveux central, ils insistaient, cette fois, sur le fait qu'aucun de ces types ne saurait être identifié rigoureusement avec les types humains.

Des inoculations de *Macacus rhesus* 599 furent faites à

6 autres singes d'espèces différentes dont un seul montra des lésions, c'est le *Macacus rhesus* 603 de Levaditi, Hornus et Schoen. Il fut normal pendant quatre mois. A partir de ce moment, il devint hyperexcitable au toucher, se mit à tituber, mais ne présenta pas de troubles oculaires. Il mourut un mois plus tard. A l'autopsie macroscopique, les auteurs décrivirent des *foyers hémorragiques bilatéraux intéressant les noyaux gris centraux, les plexus choroïdes et la base de l'encéphale*. Ils séparèrent histologiquement des lésions aiguës et chroniques. Les foyers aigus semblaient d'origine vasculaires avec thrombosés et infiltrations de polynucléaires, d'hématies et de corps granuleux. Les foyers anciens étaient frappants, disent les auteurs, par l'intensité de la démyélinisation. Les deux types de lésions se rencontraient dans le cortex, les lésions aiguës dans les noyaux gris centraux, les lésions chroniques dans le bulbe et la protubérance; les voies optiques, la moelle et les ganglions étaient indemnes.

Les auteurs admettaient l'existence d'un processus à deux phases : une phase initiale et une phase récente plus particulièrement évolutive, qui aurait causé la mort de l'animal, phase ayant, écrivent-ils, un « caractère récidivant » non sans analogie avec ce que l'on observe dans la sclérose en plaques. Ils crurent à la transmission de l'affection, dans le cas que voici, par un virus infravisible, mais prenant plus facilement chez des animaux du même type. Sur les 6 singes inoculés avec le matériel de *Macacus rhesus* 599, celui-ci fut cependant le seul à succomber.

Nous croyons d'un point de vue strictement histopathologique que les conclusions de ce travail de Levaditi, Hornus et Schoen méritent d'être discutées. En effet, les lésions du *Macacus rhesus* 603 nous apparaissent, d'après la description des auteurs, comme tout à fait différentes de celles des *Macacus rhesus* 598 et 599, malgré que les auteurs les considèrent comme un résultat d'inoculation positive à partir du matériel du *Macacus rhesus* 599. L'affection se présente ici macroscopiquement, comme une encéphalite à foyers hémorragiques dans les noyaux gris centraux et la base de l'encéphale. Les auteurs reproduisent dans leur note une figure de vaisseau thrombosé avec une paroi vasculaire infiltrée par des poly-

nucléaires. On voit les mêmes polynucléaires reproduits dans la deuxième figure, ici, au niveau de l'espace de Virchow-Robin. Le foyer chronique de démyélinisation qu'ils représentent comporte en outre une cavité nécrotique. Les auteurs reviennent à plusieurs reprises sur la présence d'éléments lipophores ou granulo-adipeux dont leurs reproductions montrent que ce sont des corps granuleux. Quant aux oligodendrocytes et aux cellules mésogliques, il est impossible de se prononcer à leur sujet. Le cervelet, la protubérance, la corticalité cérébrale, etc. présentaient également des lésions cavitaires et le nerf optique était intact. Les différences entre ces deux cas sont tellement évidentes qu'il est impossible de les comparer entre eux et ces deux affections n'ont rien à voir l'une avec l'autre au point de vue de leur histopathologie.

Le rapprochement avec la sclérose en plaques est basé, comme nous l'avons rappelé plus haut, par Levaditi et ses collaborateurs sur le « caractère récidivant » de la maladie. C'est là un point important et qui avait retenu l'attention dès notre première lecture. Déjà, dans leur note de 1930, Levaditi, Lépine et Schoen parlaient de « phases évolutives », mais à la lecture du protocole histopathologique, il s'agit, à l'évidence, ici, de stades d'âge différent. Dans le travail de 1933, comparant entre eux les 3 cas qu'ils ont observés, ils les considèrent comme représentant des phases différentes d'une même maladie, les 3 cas correspondant à des « stades successifs d'un même processus ». Ces stades représentent ici des différences d'extension : optico-chiasmatique, optico-diencéphalique, optico-calcarine, d'un processus qui « consiste en une démyélinisation systématisée, leuconévraxite optique à laquelle peuvent s'associer les fibres sensitives médullaires appartenant aux cordons de Goll et Flechsig ».

Ce « caractère récidivant » de la maladie, invoqué a priori, par analogie avec la sclérose multiple, n'est nullement démontré par la coexistence de foyers d'âge différent pas plus que par l'incidence de cas à localisations différentes.

Cette preuve ne sera apportée qu'en 1937 par H. J. Scherzer [6] dans un travail issu de notre laboratoire où il montra pour la première fois l'existence, à côté de foyers récents, de foyers dont l'ancienneté peut être affirmée sur un ensemble

de critères histopathologiques. Le caractère allongé, linéaire des foyers, le rétrécissement visible de la circonvolution atteinte, leur constitution par un réseau de fibres gliales à orientation longitudinale, le caractère « piloïde » des rares noyaux astrocytaires, l'absence d'astrocytes fibrillaires en prolifération et de produits graisseux de désintégration permettent de les caractériser. La connaissance de tels cas permettra à l'avenir de rattacher au même groupe des observations où les lésions récentes feraient défaut et cette preuve a d'autant plus d'intérêt que le cas de Scherer (1937) était une surprise d'autopsie. *Cette coexistence de foyers frais et de foyers éteints depuis longtemps permet d'affirmer le caractère physique de la maladie et implique l'existence de cas guéris.*

Dans ce même travail, H. J. Scherer revint, à la suite de Ch. Davison, sur l'unicité des formes médullaire, cérébrale et optique et, pour mieux marquer à nouveau leurs relations avec la myélose funiculaire, il proposa pour les cas purement cérébraux le terme de « *leuco-encéphalose confluente* ».

A l'exception du travail de F. Schob, qui comporte, surtout pour le second de ces cas, de nombreux détails cliniques, les travaux publiés jusqu'à présent sur cette maladie n'apportent pas de données sémiologiques précises. L'objet de ce travail est de combler cette lacune. A l'appui d'un nombre assez important d'observations nouvelles (12 cas), dont plusieurs suivies pendant des années, nous tenterons de dégager les aspects anatomo-cliniques de la maladie. L'existence de cas « inapparents », qui ne se diagnostiquent qu'à l'autopsie, et l'unicité de diverses formes optique, cérébrale et médullaire, trouveront, dans cette série, leur confirmation. Nous montrerons que la maladie peut s'observer chez les singes inférieurs. Un de nos cas méritera quelques commentaires histopathologiques.

## II. — Observations personnelles.

L'examen clinique des singes en captivité est difficile, surtout s'il s'agit d'animaux récemment arrivés et que l'observateur n'a pas eu l'occasion ou le loisir d'apprivoiser. L'appréciation des réflexes tendineux et cutanés est, à ce point de

vue, des plus délicates. Nous nous sommes borné dans les cas suivants à observer chez nos animaux, où une affection neurologique était soupçonnée : les mouvements spontanés à terre et aux barreaux, le grimpelement, le saut, les mouvements de préhension des quatre membres, le tonus de soutien, le tonus musculaire passif, le tonus de la queue et, comme il s'agissait d'animaux relativement petits et maniables, les réflexes de redressement. Nous tenons à remercier ici, une fois de plus, M. De Vooght et ses collaborateurs si dévoués du Zoo, qui nous ont aidé, non sans risques, dans ces examens.

#### 1<sup>o</sup> GROUPE DES CERCOPITHÈQUES.

Nos deux premières observations concernent deux *Macacus rhesus* utilisés dans des recherches expérimentales sur les lésions du besoin d'oxygène chronique et aigu, que nous avions en cours avec MM. Dallemande et Wegria. Sur 6 *Rhesus* en expérience, 2 ont présenté à l'autopsie des lésions d'une ancienne affection démyélinisante. Or, ces deux animaux avaient, avant d'avoir été choisis, fait l'objet d'un examen neurologique de routine qui n'avait rien révélé de particulier. En présence de ces constatations d'autopsie, nous avons interrogé plus minutieusement le garçon de laboratoire qui les surveillait, en dehors de nos expériences. Nous avons appris alors que l'un d'eux (*Macacus rhesus I 424/36*) avait présenté, pendant son séjour au laboratoire de Pharmacologie, des phénomènes très particuliers. On assista, au moins dix mois *avant* son intoxication, à deux crises, qui durèrent moins d'une heure et qui consistaient en convulsions de quelques minutes, suivies d'une période d'adynamie pendant laquelle l'animal était couché sur le côté et prostré. Personne de nous n'a assisté personnellement à ces manifestations qui se sont produites tôt le matin ; le préparateur, seul, en a été témoin. Nous n'en avions pas tenu compte à cause de leur ancienneté et du fait que les phénomènes n'étaient plus apparus depuis longtemps au moment où nous avons commencé l'intoxication aiguë.

Voici l'observation histologique de ce cas :

*Macacus rhesus I (424/36)*. — Une première coupe passe par le plein développement du *locus niger* et du *gyrus centralis*. On voit une grande

nappe de démyélinisation centrolobaire : nappe constituée par une multitude de foyers de démyélinisation périvasculaire dont plusieurs s'orientent parallèlement aux fibres issues du centre ovale (fig. 1). Ce foyer occupe l'axe blanc du *gyrus centralis anterior*. Ces foyers diminuent d'importance vers le point de jonction de l'axe de ces deux circonvolutions sans disparaître toutefois puisque, à un plus fort agrandissement, on les retrouve sous forme de petites lésions juxta-vasculaires



FIG. 1 a. — *M. rhesus* (424/36). Lésions typiques débutantes de la région pariétale (Spielmeyer).

dans l'axe blanc du *gyrus centralis posterior*. L'écorce et les noyaux gris centraux sont intacts.

Une coupe plus postérieure intéresse la région occipitale (fig. 2). Elle passe par le plein développement de la scissure calcarine. Les plus grosses lésions s'observent ici dans la substance blanche qui borde le *gyrus lingual*, au fond du sillon calcarin. Le foyer de démyélinisation suit cette zone de l'écorce jusqu'au niveau où elle se continue avec l'écorce du coin. A la face externe de ce lobe, les lésions s'étendent en dessous du tiers moyen du *gyrus occipitalis superior*. Elles ont pour limite extrême en bas le niveau correspondant au fond du sillon occi-

pital inférieur et en haut un niveau correspondant au fond du sillon pariéto-occipital interne. Dans cette vaste plage de démyélinisation, qui atteint presque toute la substance blanche occipitale (fig. 3), on distingue une partie centrale et une partie périphérique constituée d'une série de foyers linéaires allongés, le long des vaisseaux plongeant parallèlement dans les fibres en U.

Les coupes par la méthode de Holzer montrent que les zones de

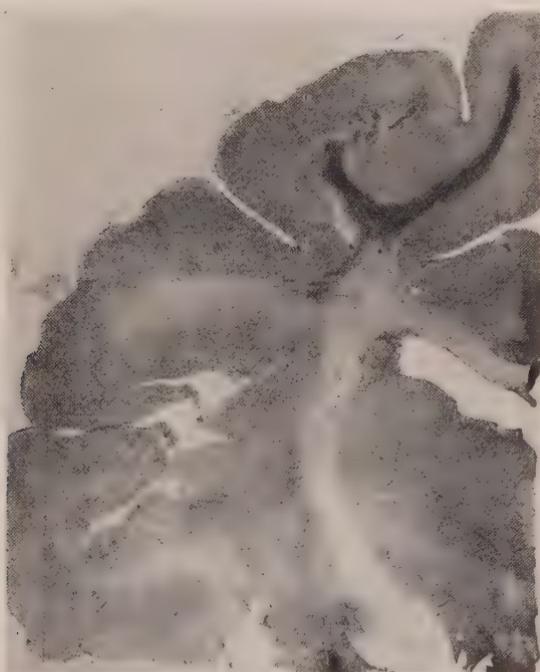


FIG. 1 b. — *M. rhesus* (424/36). Images gliales équivalentes (Holzer).

demyélinisation sont le siège d'une gliose anisomorphe dense, tant au niveau des régions occipitales que frontales.

Dans l'hémisphère droit, le foyer s'étend en dessous du *gyrus marginalis, centralis anterior et posterior*. Il respecte la capsule externe, touche à l'extrémité supérieure du putamen et quelques lésions s'observent dans le contingent des fibres du *gyrus cingulatus*. Le corps calleux, le fornix, les noyaux gris centraux sont indemnes. Les coupes cytologiques dessinent elles aussi les foyers dans la substance blanche tels qu'ils ont été décrits plus haut et confirment l'intégrité de l'écorce.

Sur les coupes au Nissl, en observant de plus près ces foyers de démyélinisation, on peut distinguer dans ceux-ci trois sortes de foyers : 1<sup>o</sup> dans les lésions de la substance blanche, la réaction gliale est constituée par une augmentation des microgliocytes auxquels s'ajoutent des cellules,

à plus gros noyaux pâles, à protoplasme légèrement rosé et appartenant à l'astroglie ; 2<sup>o</sup> dans la zone des fibres en U, on trouve à ce niveau au moins en certains points des bandes de cellules gliales, rubannées rappelant les cellules conjonctives (éléments piloïdes) et des éléments en bâtonnets. La présence voisine d'un vaisseau permet de les comparer et de les distinguer des cellules conjonctives ; 3<sup>o</sup> dans les foyers qui touchent à la substance grise, qui mordent sur elles, par



FIG. 2a. — *M. rhesus* (424/36). Lésions dans l'axe blanc occipital.

exemple dans le dôme du *gyrus centralis anterior*, on observe non seulement une augmentation des satellites périneuronaux, de la glie intracorticale diffuse, mais les groupes isogéniques sont plus nombreux, et on voit en outre de grands noyaux clairs à protoplasme métachromatique appartenant vraisemblablement à la macroglie.

Dans aucune de ces formations, on ne voit au Nissl de macroglie protoplasmique, ni de nombreux corps granuleux, ni de la glie engrangée. Les vaisseaux ne montrent pas de lésions, c'est à peine si à quelques endroits on voit, au voisinage d'un vaisseau, une bande de cellules gliales à laquelle s'ajoutent de rares plasmacytocytes. On ne voit nulle part de périvascularites vraies. Dans la région occipitale, au centre même des

foyers, on voit des régions plus pauvres en cellules et ponctuées seulement par quelques éléments à cytoplasme mal visible, à gros noyaux, où ces cellules sont groupées deux par deux.

Sur les coupes occipitales, par la méthode de Scarlach, on observe de nombreux corps granuleux chargés de débris graisseux dont quelques-uns se retrouvent dans les espaces périvasculaires. Les corps granuleux sont par contre peu nombreux eu égard à l'importance des foyers lésionnels, dans les régions centrales.

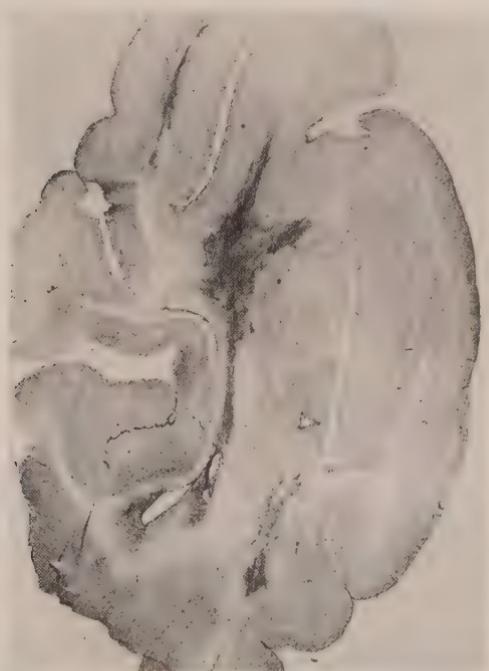


FIG. 2b. — *M. rhesus* (424/36). Images gliales équivalentes. Cette image montre que les lésions gliales sont plus importantes que ne le ferait prévoir l'image myélinique.

Le sixième singe de cette série n'avait présenté cliniquement pendant la vie aucun signe de cécité. Il est vrai qu'on n'avait pas examiné le fond de ses yeux. Or, à l'autopsie, on découvrit une maladie démyélinisante spontanée du chiasma.

Voici l'observation histologique de ce cas.

*Macacus rhesus II* (109/37). — Sur une grande coupe myélinique intéressant les noyaux gris centraux (région antérieure), la région tubérienne et l'épanouissement des bandelettes optiques, avec un segment

dorsal du chiasma, on voit aussitôt la présence de deux bandes de démyélinisation occupant le centre des bandelettes optiques (fig. 4). Elles commencent en dehors, dans une région de la bandelette répondant à la moitié interne du pied du pédoncule, elles deviennent de plus en plus importantes au fur et à mesure qu'on se rapproche du chiasma pour dominer d'importance au moment d'entrer dans celui-ci. Vers le milieu du trajet de la bandelette, ce foyer occupe la moitié de la largeur de celle-ci, laissant de part et d'autre un quart des fibres bien imprégnées. La démyélinisation est maximale au centre du foyer, elle



FIG. 3. — *M. rhesus* (424/36). Lésions importantes de la région calcarine (Holzer).

diminue progressivement vers les bords. La lésion est symétrique, mais elle est plus importante à gauche. Dans le chiasma même, les lésions se retrouvent dans les fibres les plus médianes du plan commissural, mais elles sont certainement moins importantes.

Les coupes cytologiques au Nissl donnent l'image négative des préparations précédentes (fig. 5). On voit dans les deux bandelettes une zone infiltrée, où on reconnaît aussitôt un certain nombre de noyaux macroglyques allongés dans le sens des fibres, et dans le voisinage des vaisseaux, dont la paroi montre encore quelques réactions, des cellules neurogliales engrangées, des corps granuleux variés et des plasmacytes. Les préparations au Scarlach montrent une infiltration soudanophile extrêmement nette des éléments vecteurs dans toute l'étendue des deux foyers.

La dégénérescence de la bandelette est du type fasciculaire. Elle se

présente sur les coupes myéliniques d'une manière diffuse à bords flous, avec accentuation périvasculaire. La prolifération gliale se fait surtout aux dépens de la neuroglie engrangée. La désintégration graisseuse est



FIG. 4. — *M. rhesus* (109/37). Double lésion optique et chiasmatique dans une forme purement oculaire de la maladie (Spielmeyer).

du type fixe : de nombreuses granulations grasses sont parsemées dans le champ de la zone dégénérée, on ne voit aucun corps granuleux même au voisinage des vaisseaux : ici aussi, les graisses s'accumulent en bandes de fines gouttelettes. L'organisation gliofibrillaire est diffuse et modérée.



FIG. 5. — *M. rhesus* (109/37). Vue des foyers au Nissl.

Chez cet animal, les lésions de démyélinisation sont localisées exclusivement au chiasma, le cerveau et la moelle sont intacts

Notre troisième observation concerne une femelle (*Macacus rhesus* III [41/35]) entrée au Jardin zoologique en mars 1934. En mars 1935, on constata que les mouvements étaient très maladroits, qu'elle était très peureuse, irritable et solitaire. Peu de jours après, elle était aveugle (fig. 6). Elle n'a jamais présenté de crises d'épilepsie. La cécité a persisté pendant une vingtaine de jours et elle fut trouvée morte, un matin, dans sa cage. L'examen neurologique n'avait rien montré de particulier, mais l'examen ophtalmologique que le Dr Bauwens a



FIG. 6. — *M. rhesus* (41/35). Cécité simple sans parésie.

bien voulu pratiquer montre une *atrophie papillaire bilatérale*, avec une très faible contraction du sphincter pupillaire à la lumière.

Voici l'observation histologique de ce cas :

*Macacus rhesus* (41/35). — L'autopsie a montré que l'animal est mort de tuberculose généralisée. La moelle a été très minutieusement examinée à tous ses niveaux (au Spielmeyer, Scarlach, Nissl) et ne présente aucune altération.

Le bulbe moyen, la protubérance, le pédoncule cérébral au niveau du niveau rouge, une grande coupe passant par la région frontale, une autre intéressant la région temporaire, une grande coupe intéressant le lobe occipital ne montrent aucune altération myélinique. Par contre, sur une coupe transversale, passant par la région du tuber, touchant le plein développement de la bandelette optique et la partie postérieure du chiasma, on voit que la bandelette est le siège d'un foyer de démyélinisation allongé et atteignant son plus grand développement,

dans le tiers moyen de celle-ci. La lésion diminue d'épaisseur vers la partie postérieure de la bandelette et aussi vers le chiasma. L'épanouissement du pédoncule cérébral, la capsule interne et les noyaux gris adjacents sont intacts. Cette lésion n'a pas de bords tranchés, ses limites vers l'extérieur sont peu précises. Les différentes coupes du cerveau ne montrent aucune altération ni de la substance grise ni de la substance blanche.

Sur les coupes au Nissl, l'infiltration de la bandelette optique est surtout constituée de cellules microgliales et de « *gemästete* » *glia*. Ses grandes cellules gliales, à noyau clair, à réseau chromatinien extrêmement fin, sont allongées dans le sens des fibres. Elles sont dispersées dans toute l'étendue de la bandelette optique sans préférence juxtavasculaire. Sur les coupes traitées au Scarlach, on est aussitôt frappé de la richesse de la bandelette en grains d'un beau rouge brillant. A un plus gros agrandissement, on reconnaît une accumulation extrêmement dense de corps granuleux au stade soudanophile et dispersés dans toute l'étendue de la bandelette. Les images au Nissl comme les images au Scarlach montrent que la dégénérescence dépasse en étendue le territoire indiqué sur les préparations myéliniques.

Le chiasma lui-même est le siège, dans sa partie ventrale, d'une prolifération gliale très dense faite d'éléments fusiformes allongés (g. piloïde) et de macroglie engrangée. Dans les bandelettes optiques, on retrouve la même dégénérescence fasciculaire, mais la désintégration graisseuse est beaucoup plus intense. Le champ est bourré de gouttelettes de graisse ayant pris le Scarlach, on retrouve ça et là un corps granuleux typique. La destruction myélinique est importante, les axones présentent des signes de lésions.

Ici encore nous sommes en présence d'une *forme purement optique* de la maladie sans participation du cerveau et de la moelle, malgré que l'animal soit mort brusquement et sans que rien ait pu permettre de prévoir son décès. Nous avons observé cet animal en pleine cécité, pendant trois semaines. Deux fois avant la mort, il a été réexamинé au point de vue neurologique. Si nous n'avions pas su à ce moment qu'il avait été aveugle, rien dans son comportement ne nous aurait fait soupçonner une lésion des voies optiques.

Il en est de même dans l'observation IV où le contrôle fait défaut, mais où l'animal a été suivi pendant six mois.

Il s'agissait d'un grand *Rhesus* de quatre ans et demi qui devint aveugle, brusquement, en mars 1936, sans avoir présenté aucune affection intercurrente. Cet animal, apprivoisé, circulait librement dans l'appartement de sa maîtresse, s'est mis brusquement dans la matinée à frissonner, sans crise d'épilepsie, sans perte de conscience, sans sommeil post-paroxystique et au bout d'une dizaine de minutes quand il voulut se remettre en mouvement on constata qu'il se heurtait aux objets et aux meubles. Les jours suivants, il fit deux crises épileptiques

et devint plus difficile et irritable. L'examen neurologique était négatif. Le fond d'œil (Dr Bauwens) montra une atrophie papillaire débutante avec un léger œdème péripapillaire, au niveau du segment nasal des deux papilles. Deux mois plus tard : atrophie papillaire blanche bilatérale (Dr Bauwens). Cet animal a été revu six mois plus tard. L'atrophie persistait également typique, mais l'animal n'en paraissait plus incommodé. Il mourut d'une affection pulmonaire aiguë et l'autopsie ne put être effectuée.

Notre observation V concerne également un *Macacus rhesus* adulte.

*Macacus rhesus* V (163/38), mâle de quatre ans. — Arrivé au Zoo en mars 1931.

Nous avons constaté le 3 avril 1938 une démarche ébrieuse avec



FIG. 7. — *M. rhesus* (41/35). Hémiparésie prédominant sur le membre inférieur droit.

grossière dysméttrie aux quatre membres. Ce singe ne présentait pas de déficit moteur, pas de cécité, pas d'épilepsie.

Nutrition apparemment normale, selles bonnes.

Du 5 au 25 avril, les troubles s'aggravèrent. Il s'y ajouta une parésie prédominant sur les membres droits (fig. 7). Quand il sautait ou qu'il s'accrochait aux barreaux, la force de préhension de la plante des pieds et de la paume des mains était franchement diminuée.

La force des muscles proximaux était conservée. La queue avait ses mouvements normaux. L'animal se rendait compte de cette parésie parce qu'au lieu de prendre sa nourriture avec les mains il se couchait et la prenait directement avec la bouche. En plongeant vers un fruit, il lui arrivait fréquemment de culbuter par-dessus la tête.

Ce mélange d'hypermétrie et de parésie lui faisait également manquer ses buts de saut. L'expression de la face était déprimée et douloureuse. Amaigrri considérablement, il ne toussait cependant pas. La langue était sèche. La quantité d'urine émise n'était pas abondante.

Les réflexes pupillaires étaient normaux. Le réflexe tendineux des

membres inférieurs et supérieurs semblaient affaiblis. Pas d'atrophies grossières. Du 28 avril au 10 mai, la situation resta stationnaire et l'état de nutrition de l'animal restait assez bon. La force de préhension restait toujours très diminuée des deux côtés. Les réflexes tendineux étaient affaiblis mais non abolis. Revu le 13 mai dans un état de dénutrition marquée.

L'affection débuta ici par une dysmétrie grossière des quatre membres, précédant la parésie. L'évolution dura six semaines.

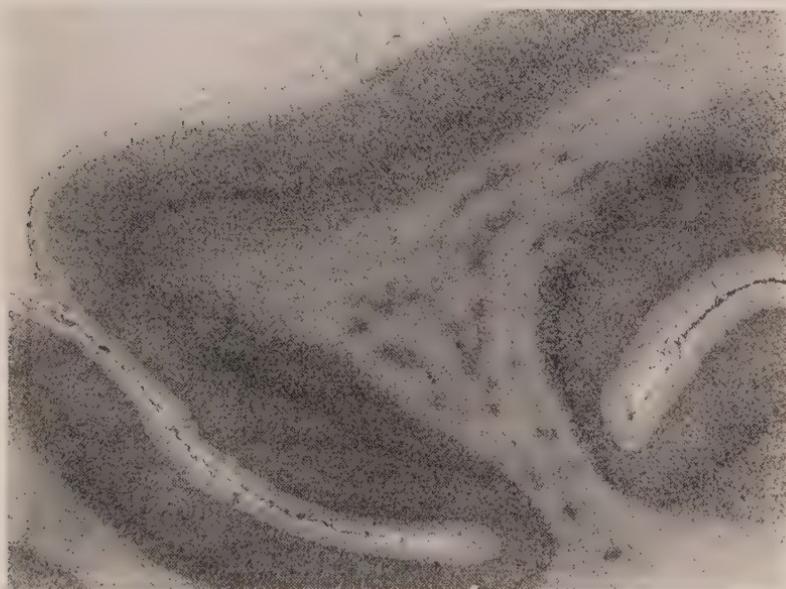


FIG. 8. — *M. rhesus* (163/38). Lésions débutantes du centre ovale (Nissl).

Nous n'avons pas observé de troubles visuels. Le fond de l'œil n'a pas été examiné.

Voici l'observation histologique de ce cas :

Les lésions présentent la *symétrie* et la *localisation typiques* de l'affection. Elles atteignent la substance blanche des deux centres ovales avec le tiers supérieur de la capsule interne, et respectent le corps calleux, la circonvolution supracalleuse et les lobes temporaux. Toute la substance grise — écorce, noyaux gris centraux — est exempte de lésions à tous les niveaux. Les fibres en U, généralement respectées, contiennent toutefois un certain nombre de petits foyers.

Les lésions atteignent leur plus grande extension et intensité au niveau pariétal, suivant ensuite les lobes occipitaux, et, en dernier lieu,

les lobes frontaux, ou on ne trouve encore que des petits foyers périvasculaires largement séparés les uns des autres par de la substance blanche normale (fig. 8 et 9). Quant à la qualité des lésions, celle-ci varie suivant le niveau examiné. Au niveau pariétal, il s'agit de bandes périvasculaires de prolifération macrogliale. On y trouve les formes connues de macroglie protoplasmique à larges noyaux clairs, et on observe, dans les Holzer, une légère tendance à formes des fibres gliales.

Par contre, au niveau pariétal, on ne rencontre presque plus de foyers circonscrits, mais une large plage confluente de démyélinisation aux

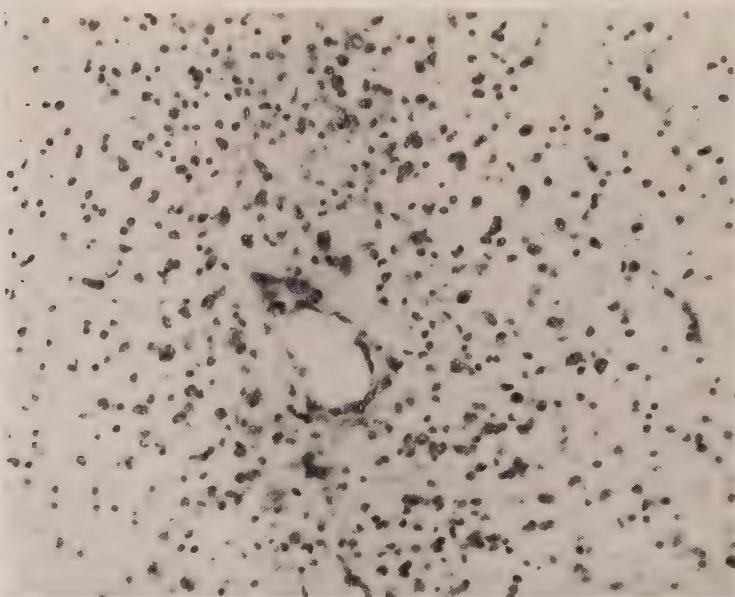


FIG. 9. — *M. rhesus* (163/38). A un plus gros agrandissement, on voit que ce sont des couronnes macrogliales autour d'un vaisseau du centre ovale (Nissl).

bords flous (fig. 10 *a*, *b* et *c*) et dominée par une prolifération cellulaire extrêmement intense. Celle-ci se compose d'astrocytes proliférés, et, en partie, fibrillaires, et — en plus grande partie — de corps granuleux bourrés de graisses. Le caractère périvasculaire des lésions, si nettement visible au niveau frontal, tend à être effacé, ici, par la confluence des foyers. Pourtant, on retrouve au bord des grands foyers un certain nombre de lésions nettement périvasculaires.

Les voies optiques périphériques ne contiennent ni foyers, ni démyélinisation systématique ou plus diffuse. Pourtant, les Scarlach montrent une très légère désintégration graisseuse, encore fixe, dans les parties latérales du chiasma.

La moelle épinière, examinée à de nombreux niveaux et avec différentes techniques, ne présente aucune lésion appréciable.

Les faisceaux de la queue de cheval sont exempts de lésions.

Notre première observation chez *Cercopithecus aseagnus* remonte à 1934. Elle fut prise avec un soin particulier parce que c'était la première fois que nous observions, dans cette espèce de singes, la *paraplégie en extension* typique qui caractérise, dans certains cas, cette variété de myélose funiculaire.

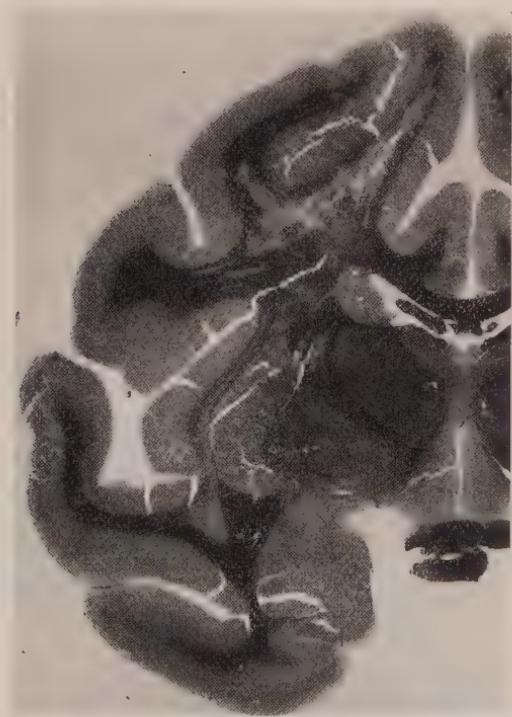


FIG. 40a. — *M. rhesus* (163/38). Lésions typiques étendues de la zone pariéto-frontale et du centre ovale des deux côtés (Spielmeyer).

*Cercopithecus aseagnus VI* (330/34), mâle de quatre ans. — Vers le 7-8 novembre 1934, on remarque que l'animal, ordinairement vif et agile, a peine à mouvoir la patte gauche. Il s'en sert difficilement, ne saute plus et quand il progresse on remarque que la patte arrière droite manque aussi de solidité. Il ne se nettoie plus : la patte reste paralysée, souillée de matières fécales et de sciure de bois.

Le 14 septembre 1934 : la paralysie des deux jambes et pieds est déjà complète, la cuisse droite est encore mobilisable mais péniblement. Il saute quand on le touche et se retire à la piqûre d'épingle.

Le 18 septembre 1934 : la *paraplégie* s'étend à tout l'arrière-train qui commence à maigrir. Les poils sont secs, mêlés, salis de détritus, les

phalanges des orteils étendues sur le carpe, le pouce en adduction, les orteils tendent à se replier dans la plante du pied.

Il n'avance plus qu'en se traînant avec les membres antérieurs qui ont conservé toute leur vivacité.

Le 24 septembre 1934 : la situation est aggravée. La paralysie avec atrophie musculaire s'étend aux muscles du bassin, des membres et même aux parties les plus inférieures de la colonne vertébrale. Quand

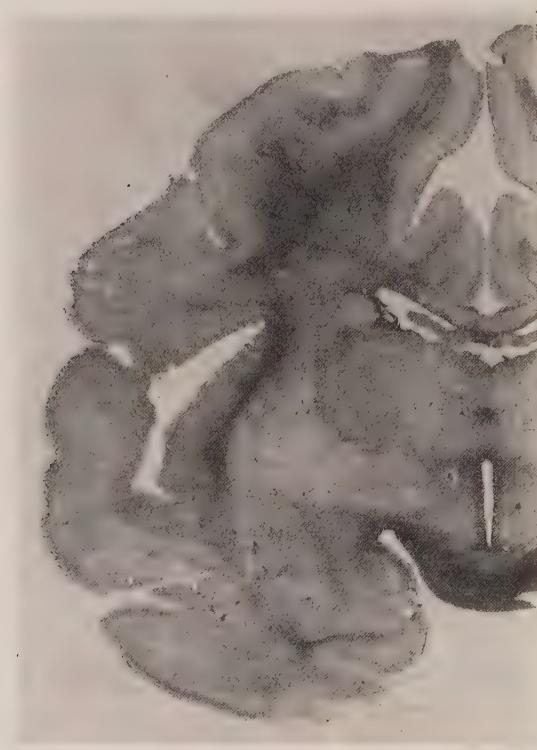


FIG. 10 b. — *M. rhesus* (163/38). Leurs équivalences gliales (Holzer).  
Les mêmes coupes montrent les lésions du chiasma et des bandelettes.

l'animal se redresse ou essaye de s'asseoir, il y a une lordose lombaire anormale.

Vers le 10 décembre 1934 apparaît une modification dans le caractère de la paraplégie. *A la paraplégie très rigide en hyperextension, avec extension des pieds en varus équin, avec hyperflexion des phalanges digitales dans la plante, avec hyperextension de la jambe sur la cuisse, de la cuisse sur le bassin, se substitue une contracture en flexion* (fig. 11).

Le pied demeure en varus équin, la cuisse est repliée sur le bassin,

la jambe sur la cuisse et les deux membres sont en adduction nette. La queue est flasque et n'est plus relevée au pincement.

Par cette modification dans le caractère de la paraplégie, l'animal parvient à s'asseoir. La lordose lombaire est aussi moins marquée quand il se traîne ou qu'il s'assied. Les mouvements volontaires et les réflexes tendineux des membres inférieurs sont abolis. L'amyotrophie des membres inférieurs et des muscles de la ceinture pelvienne s'accentue lentement.

Le pincement des membres inférieurs est moins bien ressenti qu'aupa-



FIG. 10c. — *M. rhesus* (163/38). Lésions typiques de la région pariéto-occipitale (Spielmeyer).

ravant : l'animal ne relève plus les membres quand on le pique, ou qu'on le touche avec un objet très chaud. La recherche du signe de Babinski est impossible tant l'animal se débat.

Le 21 décembre 1934 : état stationnaire. Il ne mange plus et s'affaiblit rapidement.

La contracture ne s'est plus modifiée.

Il ne réagit plus quand on lui pique la fesse ou la cuisse.

Les membres supérieurs, la nuque, le dos, le ventre ont leur activité normale. *Il urine difficilement, souvent, par petites quantités. Incontinence pour les matières fécales.*

Le 24 décembre 1934 : on le trouve mort dans sa cage à 8 heures du matin.

Chez cet animal adulte se développa, en deux mois, une paraplégie progressive d'abord en hyperextension, puis en flexion avec amyotrophie. Rapidement, elle s'accompagna de



FIG. 41 a. — *C. ascagnus* (330/34). Attitude au début de la maladie, la queue pend flasque, les membres inférieurs sont en demi-flexion-adduction, ils commencent à maigrir, l'animal est encore alerte.

troubles sensitifs et à la fin de troubles sphinctériens (?). Les membres supérieurs, l'extrémité céphalique conservèrent jusqu'au bout une mobilité et une sensibilité intactes. Le psychisme ne fut pas modifié. Les réflexes pupillaires étaient



FIG. 41 b. — *C. ascagnus* (330/34). Deux semaines plus tard, il progresse en se trainant sur le côté, grâce à la force musculaire conservée dans les membres supérieurs.

conservés. L'animal ne présentait cliniquement aucun signe de cécité.

Le protocole histologique de ces cas est malheureusement incomplet à cause du mauvais état où se trouvaient les organes quand l'autopsie a pu être pratiquée. La moelle était inutilisable. Dans le centre ovale, on retrouvait les foyers de réaction macrogliale périvasculaire répondant aux foyers jeunes des autres cas, mais le caractère des lésions de putréfaction rendait leur analyse fine impossible. Ils occupaient la localisation habituelle sous le *G. frontalis anterior*.

Dans un autre bloc, dont la fixation était meilleure, on trouvait, dans



FIG. 12a.



FIG. 12b.

FIG. 12a et b. — *C. ascagnus* (79/35). Attitude superposable à celle du cas précédent, l'adduction-extension des membres inférieurs s'accompagne ici d'un varus équin paralytique très bien visible.

différents segments des deux bandelettes optiques surtout à l'extrémité latérale, des foyers fort denses et irréguliers. La zone la plus proche de la ligne médiane était plus infiltrée dans son centre, tandis que la zone latérale était infiltrée dans sa totalité.

Dans ce cas, malheureusement abîmé, les lésions optiques sont certaines, celles des centres ovales sont probables. La

moelle était inutilisable. Cette lacune est moins grave que nous ne le pensions tout d'abord, car le cas suivant est tout à fait superposable au précédent et ici l'autopsie fut pratiquée dans de bonnes conditions.

Cette seconde observation date du début de 1935. L'évolution clinique fut analogue à la précédente.

*Cercopithecus ascagnus VII* (79/35), mâle de quatre ans et demi. — Est au Zoo depuis un an et demi. L'animal commence à traîner la patte droite le 20 janvier 1935, le lendemain la patte gauche est atteinte à son tour, puis la cuisse gauche. Les nerfs, les deux membres inférieurs sont paralysés. A la palpation, ils sont *rigides*. Leur *extension* est réductible. *Les réflexes tendineux sont considérablement exaltés* (fig. 12 a).



FIG. 13. — *C. ascagnus* (79/35). Lésions massives détruisant presque toute la bandelette optique avec centre nécrotique (Spielmeyer).

Les membres supérieurs restent indemnes. La tête est bien mobile. Les réflexes pupillaires sont conservés.

Cet état reste stationnaire pendant une quinzaine de jours.

Les premiers troubles remontent à la première semaine de janvier 1935.

La marche est peu assurée à cause d'une certaine gêne dans les membres inférieurs. Le corps oscille du fait de cette incertitude. Les mouvements de flexion sont bientôt moins souples.

Les membres supérieurs restent vigoureux, l'appétit n'est pas modifié. Avec les pattes antérieures, il s'accroche aux barreaux et parvient encore à grimper en laissant pendre derrière lui les membres inférieurs. Cette paraplégie en extension ne s'accompagne pas de clonus, ni de signe de Babinski.

Le 23 février 1935, à un nouvel examen, on constate une diminution de la sensibilité à la piqûre au niveau des membres inférieurs des deux côtés. Il mange et boit normalement.

Les membres supérieurs et la tête sont indemnes.

Le fond de l'œil, examiné le 24 février 1935, présente un aspect

d'atrophie optique plus avancée que dans le cas précédent (Dr Bauwens) et bilatérale. L'animal ne paraît cependant pas aveugle.

Les réflexes pupillaires sont un peu plus lents qu'habituellement.

Cet animal semble plus incommodé que le précédent de sa paraplégie (fig. 12 b).

Les selles sont plus difficiles, mais il n'y a pas de troubles sphinctériens.

L'exposition aux radiations ultra-violettes avec un régime riche en vitamines A, B, C ne modifie pas son état.

Il fut sacrifié le 26 mars 1935.

L'évolution de la maladie couvre également un peu moins de deux mois. L'animal a été sacrifié avant la mort spontanée.



FIG. 14. — *C. ascagnus* (79/35). Très fines lésions de démyélinisation débutant dans l'axe blanc pariétal (Spielmeyer).

Il n'a pas fait de paraplégie en flexion terminale. L'atrophie optique ne s'accompagnait d'aucun signe clinique de cécité. Ce cas présente la triple localisation classique des lésions.

Les bandelettes optiques présentent une lésion ancienne symétrique, constituant de véritables foyers de ramollissements en voie de transformation microkystique (fig. 13).

Le cerveau, par contre, présente des lésions débutantes occupant à nouveau la partie du centre ovale sous-jacente au lobule pariétal (fig. 14).

La substance blanche au niveau du *G. marginalis* présente une série de foyers visibles déjà à l'œil nu. Ce sont des foyers de prolifération macrogliale périvasculaire. Une prolifération identique, moins nette et plus diffuse, s'observe sous la coupole de *G. centralis posterior*. Les vaisseaux axiaux du *G. centralis posterior* sont légèrement infiltrés.

Le centre ovale ne présente pas de gros foyers à gauche, toutefois sous



FIG. 45a. — *C. ascagnus* (79/35). Lésions médullaires typiques au niveau cervical.

le *G. centralis anterior et posterior* on voit de minuscules foyers aussi typiques au Nissl qu'au Spielmeyer. Les régions occipitales, temporales et préfrontales ne présentent pas de lésions nettes.



FIG. 45b. — *C. ascagnus* (79/35). Lésions médullaires typiques au niveau dorsal inférieur.

Ces foyers jeunes, très petits, à démyélinisation intense, mais incomplète et à bords flous, sont très caractéristiques

de la maladie et se voient ici d'une manière absolument nette.

La moelle montre une myélose funiculaire très avancée, dont la gravité des lésions contraste avec l'intégrité des racines et des nerfs de la queue de cheval.

Au niveau de la moelle cervicale (fig. 15 a), on trouve seulement de petits foyers, d'aspect spongieux et non encore confluents dans les cordons postérieurs, des foyers encore plus jeunes dans les cordons latéraux.

La moelle dorsale inférieure (fig. 15 b) offre de graves altérations des cordons postérieurs et latéraux, sous forme d'importants foyers spongieux, le plus nettement dans la moitié dorsale de ces formations. Les cordons antérieurs présentent eux aussi quelques foyers plus petits.

La moelle lombo-sacrée ne montre qu'une dégénérescence pyramidale secondaire.

*Dans l'ordre histologique, les lésions les plus anciennes sont celles des bandelettes optiques, puis viennent celles de la moelle et enfin celles des centres ovales dont le caractère récent n'est pas douteux. La paraplégie en extension aurait succédé à l'amaurose : de celle-ci nous n'avons vu que les séquelles sous forme d'une double atrophie papillaire.*

Aux deux cas précédents, se rattache une observation de paraparésie du même type, mais ayant évolué vers la guérison. Ce singe est toujours en observation depuis trois ans.

*Cercopithecus petaurista VIII*, mâle de trois ans. — Se trouve au Zoo depuis le mois de juin 1935. En août 1936, l'animal a présenté d'abord une parésie légère des membres inférieurs qu'on attribuait à une chute.

Examiné le 10 août 1936, nous notions une *parésie de l'arrière-train avec flaccidité de la queue*. Les réflexes tendineux étaient conservés, les réflexes cutanés plantaires n'étaient pas inversés, la sensibilité tactile était normale.

L'animal était cependant plus *sonnolent*, se laissait examiner trop facilement. Les muscles ne présentaient pas d'atrophie, pas de modifications du tonus. Il n'y avait pas de troubles sphinctériens.

Ce singe fut très étroitement surveillé depuis cette époque jusqu'au mois de novembre 1936. Les troubles moteurs atteignirent leur maximum au mois d'octobre 1936.

Voici le protocole d'un examen fait le 8 octobre 1936 :

« Le saut est impossible. L'animal tient très mal sur le perchoir et quand il se bat avec d'autres Cercopithèques, il tombe fréquemment sur le côté surtout à droite. Les mouvements de préhension de la queue si effectifs chez ces singes ont disparu. Les réflexes tendineux sont conservés. Les réflexes cutanés plantaires sont indifférents. »

Les réflexes de retrait de la queue au pincement ont reparu le 20 octobre. Le fond de l'œil est normal. L'état s'améliore cependant et

le 11 décembre 1936 nous notions qu'en dehors d'une très légère parésie des membres inférieurs on ne remarque plus rien. Si l'animal n'était pas encadré par d'autres animaux neufs, qui ont toute leur vivacité, il serait impossible d'affirmer avec certitude qu'il a été malade. Le fond de l'œil est normal. On l'a remis dans la cage commune, le 15 janvier 1937 et il fut suivi depuis cette époque. Nous l'avons réexaminié à fond le 11 août 1937.

On remarque qu'à la marche l'adduction des jambes chez cet animal est plus considérable que chez les autres animaux de la même race.

Depuis quinze jours, il présente une maladie cutanée, une sorte d'alopécie en aires irrégulières, survenant au niveau de la queue, des pattes et de l'arrière-train et dont la limite supérieure s'arrête à peu près au niveau de l'ancienne paralysie. Cette chute des poils a atteint son maximum en janvier 1938. Depuis cette période, il y a une amélioration.

Revue en juin 1938, la fourrure est moins belle que celle des autres animaux de la même espèce. Elle est moins foncée et moins brillante. Les mouvements sont moins vifs que ceux des autres animaux, surtout la préhension de la queue. L'arrière-train est resté amaigri.

En janvier 1939, l'état de l'animal se maintient. Il est impossible actuellement de se rendre compte qu'il s'agit d'un animal qui a été atteint. Le fond de l'œil est normal.

Cliniquement, ce cas appartient au même groupe : la paraparésie de l'arrière-train atteignait un maximum au bout de trois semaines, puis elle se mit à régresser, fort lentement. Deux mois et demi après le début, on en trouvait encore quelques signes. Tardivement, l'animal a fait une alopécie couvrant la zone des anciennes parésies. Le nerf optique est demeuré constamment indemne.

On peut considérer aujourd'hui, trois ans et demi après, que la guérison est complète. Nous surveillons soigneusement cet animal au point de vue d'une nouvelle poussée.

Notre neuvième observation est celle d'un *Cercopithecus nictitans*.

*Cercopithecus nictitans IX* (162/38), âgé de quatre ans. — Entré au Zoo depuis le mois de mai 1936.

Le début de l'affection remonte au mois de mars 1938. A ce moment le gardien a remarqué que l'animal était moins sûr de ses membres inférieurs. Ce singe extraordinairement vif, animé de mouvements étrusques, était devenu plus lent, en même temps qu'il élargissait la base de sustentation.

La queue à cette époque avait déjà un aspect anormal au point de vue des poils devenus cassants et secs. Les matières fécales de l'animal et la poussière de la cage la maculaient, alors que ces singes sont particulièrement propres sur cette partie de leur individu.

Huit à dix jours après un gonflement abdominal avec une période de

*diarrhée glaireuse, parfois hémorragique*, nous sommes amené à l'examiner. Le 16 mars, l'animal était particulièrement faible sur ses pattes. Elargissement de la base de sustentation. Chutes fréquentes en arrière, puis peu à peu, entre le 15 et le 20 mars, on voit apparaître une démarche *digitigrade* anormale. Grande nervosité de l'animal.

Les réflexes tendineux étaient conservés, mais il n'a pas été possible de chercher le signe de Babinski. Cette diarrhée a donné un coup de fouet à la maladie.

Entre le 1<sup>er</sup> et le 20 avril s'est installée progressivement une *paraplégie en extension* avec hyperesthésie de la peau remontant environ jusqu'au nombril. L'attouchement de la peau, de la paroi abdominale et du dos était particulièrement pénible et à plusieurs reprises nous avons observé des phénomènes de miction involontaire à la suite de ces attouchements. Il est impossible de dire si elles étaient déclenchées par l'attouchement de la peau, par des efforts de défense de l'animal pour s'échapper ou peut-être par sa frayeur.

Vers la fin de mai, cette hyperesthésie s'était atténuée considérablement. Le gonflement abdominal reparut avec des périodes de diarrhée non sanglante. Langue sèche, fuligineuse, aspect rougeâtre des gencives mais sans température.

La force des membres supérieurs était conservée. Au début de mai, l'animal se mit à maigrir. Un dernier examen neurologique fut tenté le 6 mai sans succès.

Le moindre attouchement des parties inférieures et même de la queue provoque des réactions très vives de l'animal qui devenait menaçant. Devant le danger des morsures, nous avons renoncé à pousser plus loin l'examen. L'appétit restait excellent, la paralysie ne se modifiait pas. Elle était totale, spastique en extension, paralysie des réflexes de rétraction de la queue, absence de tout réflexe de préhension de la face plantaire.

Il fut transféré à l'I. B. et sacrifié le 28 mai.

Chez ce singe, nous avons vu débuter la paraplégie spastique par une démarche *digitigrade* qui rappelait les « pointes des danseuses » de la maladie de Strümpell ou des leucodystrophies humaines. Les troubles trophiques de la fourrure, observés chez un de nos animaux guéris, précédèrent ici la paralysie flasque de la queue. Chez cet animal, nous avons en outre observé deux périodes de diarrhée glaireuse, hémorragique avec météorisme abdominal, au cours de l'évolution de la paralysie, épisodes qui aggravèrent son état. L'hyperesthésie de la peau déclenchait chez cet animal des réflexes très vifs, des réactions d'agressivité qu'on n'observait pas dans les 2 cas précédents, à telle enseigne que dans la période avancée de l'affection, tout examen neurologique devint impossible.

Voici l'observation histologique de ce cas qui représente une forme médullaire pure de la maladie.



FIG. 16a.



FIG. 16b.

FIG. 16a et b. — *C. nictitans* (162/38). Lésions médullaires à aspect pseudo-systématique et spongieux dans la moelle cervico-dorsale.

Myélose funiculaire typique à gros foyers et extrêmement grave quant à l'extension des foyers (fig. 16 a et b). Celle-ci est la plus grande au niveau cervical inférieur et thoracique, où les foyers ne détruisent pas seulement une grande partie des cordons postérieurs et latéraux, mais également les parties paramédianes des cordons antérieurs. Tous les foyers, ici, sont assez vastes, on ne rencontre pas de foyers très petits.

Au niveau cervical moyen, les foyers, de dimensions plus petites, se trouvent surtout dans les cordons latéraux et postérieurs, mais il n'y en a plus dans les cordons antérieurs. Au niveau lombaire, on ne trouve qu'une dégénérescence, d'aspect plutôt secondaire (fig. 16 c) des deux côtés dans l'aire de la voie pyramidale latérale, et une aire de gliose cellulaire des parties médianes des cordons de Goll.

Quant à la qualité des foyers, il s'agit d'*états spongieux* tout à fait typiques avec vive désintégration graisseuse à gros corps granuleux, et sans la moindre sclérose. L'état spongieux ne fait défaut qu'au niveau des lésions lombaires. On ne trouve nulle part de lésions inflammatoires.

Le processus épargne, à tous les niveaux, la substance grise.



FIG. 16 c. — *C. nictitans* (162/38). Dégénérescence secondaire dans la moelle lombaire (Spielmeyer).

Les faisceaux nerveux de la queue de cheval ne présentent aucune lésion nette, même pas au Scarlach.

Tout le tronc cérébral, toute la substance blanche des hémisphères cérébraux sont sans lésions (Nissl, Spielmeyer, Scarlach).

Les nerfs et le chiasma optique ne présentent pas de signes de dégénérescence.

Dans ce cas, les signes d'une affection intestinale dont nous n'avons pu déterminer la cause, ont accompagné l'évolution de la maladie, qui avait cependant débuté antérieurement. L'état général de l'animal était particulièrement atteint. Il semble que les mauvaises conditions alimentaires jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie et c'est à ce même titre que nous rapportons l'observation clinique suivante :

*Cercopithecus ouanderou X* (*M. silenus*), mâle de deux ans. — Confié au Zoo par M. B..., marchand d'animaux à Sumatra. Le navire transportant les animaux a eu un retard de quinze jours pendant lesquels la nourriture fraîche des singes fut insuffisante, une partie des animaux est morte en route.

Il nous fut signalé quatre jours après son arrivée.

Le 8 octobre 1937 : l'animal présente une courte crise convulsive et se cognait aux barreaux et aux parois de sa cage qu'il connaissait cependant. En fait, l'animal était aveugle. Pas de clignements à l'approche de la



FIG. 17. — *M. silenus* X. Attitude de torsion du cou typique.

main, pas de retrait de la tête. Celle-ci était tordue sur son axe vertical vers la droite et légèrement rétractée en arrière. Remise en position sagittale, la tête se tournait constamment dans le sens des aiguilles d'une montre (fig. 17). Les yeux étaient anxieux.

Les réflexes étaient normaux. Tous les mouvements étaient conservés.

Le 12 octobre 1937 : la torsion de la tête atteignait son maximum.

L'animal faisait des mouvements de manège incessants et tombait parfois vers la gauche comme si le côté gauche était parésié. Pas d'altérations des réflexes.

Le fond d'œil était légèrement pâle des deux côtés (examen difficile [Dr Bauwens]).

Le 14 octobre 1937 : tout rentre dans l'ordre. Les réflexes étaient normaux ; de temps à autre encore un mouvement de manège vers la

gauche avec torsion de la tête. Le nystagmus latéral avait disparu. Aux yeux, les papilles restaient pâles.

Le 26 octobre 1937 : l'animal fut remis dans une grande cage avec sa compagne. Il ne présentait plus rien de particulier. Les mouvements des yeux, les sauts, les bonds ont aujourd'hui un aspect entièrement normal.

Le diagnostic de la maladie se base, dans ce cas, sur la présence de la cécité avec atrophie papillaire débutante, sur



FIG. 18. — *M. silenus* (299/38). Attitude de torsion du cou,  
l'animal étant maintenu assis.

l'attitude de la tête en *torticollis*, sur l'existence d'une courte crise convulsive.

La sémiologie de l'affection de ce singe est très proche de celle d'un autre animal de la même variété faisant partie du même envoi.

*Cercopithecus ouanderou XI* (*M. silenus* 299/38), femelle de trois ans. — On a constaté qu'il était aveugle au même moment où nous avions vu le singe précédent (obs. X). L'état physique de cet animal est cependant meilleur. La tête n'est pas non plus maintenant dans l'axe du cou, mais il peut la redresser et la maintenir droite, quand on lui donne à

renifler un fruit, ce qui n'est pas le cas dans l'observation précédente.

Les pupilles sont en mydriase et les *papilles* sont décolorées.

Pas de réflexes pupillaires à la lumière.

Quand il est tranquille, il demeure assis en équilibre, sans écartement anormal des membres antérieurs, mais dès qu'il se redresse la tête tourne à droite et il tombe d'un bloc en arrière. Ce *renversement en arrière* est d'une telle brusquerie que nous n'avons pas encore observé chez d'autres animaux. Quand on maintient l'animal par le dos ou l'arrière-train, il résiste à cette déséquilibration, s'accroche fortement des membres antérieurs et la tête tourne lentement à droite (fig. 18).

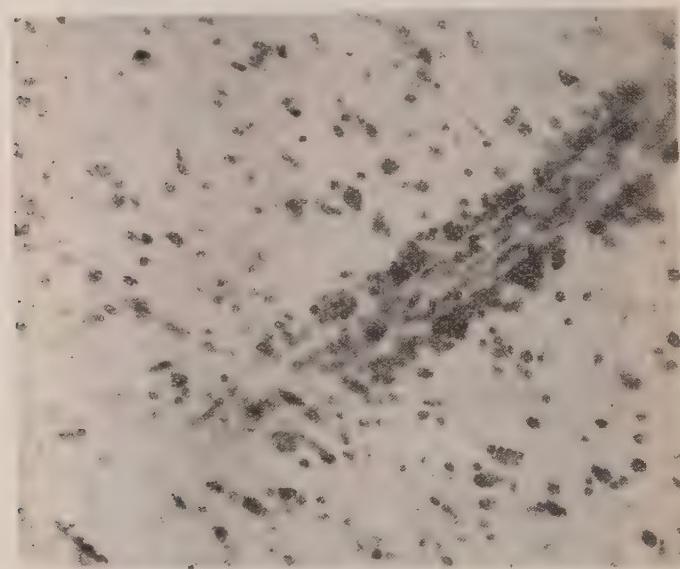


FIG. 19. — *M. silenus* (299/38). Lésions tout à fait au début dans le centre ovale.

On voit seulement une réaction périvasculaire lymphoïde et une prolifération diffuse de la macroglie et microglie (Nissl).

Les réflexes tendineux sont conservés.

Les réflexes cutanés plantaires n'ont pu être mis en évidence.

La bouche est saine, les selles sont normales et l'animal continue à manger.

La symptomatologie de cet animal comporte une cécité avec décoloration papillaire, une astasie considérable et une déviation de la tête à droite semblable à celle du singe précédent et du *Maki XII*.

Voici l'observation histopathologique de ce cas :

Les *hémisphères* ne montrent sur les coupes myéliniques aucun foyer de démyélinisation. Sur les coupes au Nissl, en examinant soigneusement la région pariétale droite on observe cependant des *lésions périvasculaires débutantes*. Celles-ci consistent essentiellement en une prolifération à deux ou trois assises de cellules adventitiales du vaisseau, et en une réaction gliale diffuse comportant à la fois des cellules micro- et macrogliales (fig. 19). Ces lésions ne sont pas encore celles des foyers jeunes comme celui de la figure 8. Comme dans nos autres cas, les noyaux gris centraux, la région hypothalamo-tubérienne, le pédoncule, le cervelet, la protubérance, le bulbe sont intacts.

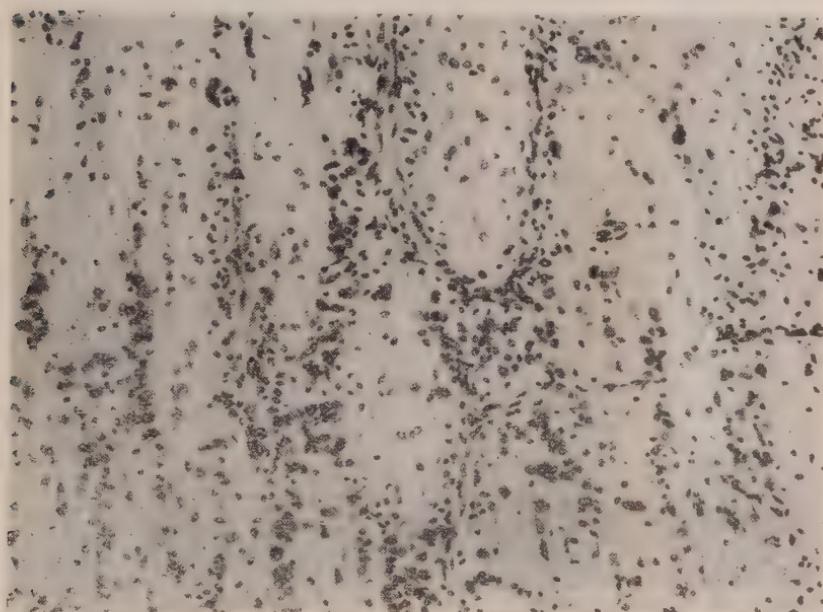


FIG. 20a. — *M. silenus* (299/38). Lésions aiguës du nerf optique.  
Au Nissl, infiltration à corps granuleux, légère réaction périvasculaire.

Le *chiasma* présente un foyer important qui se continue dans les bandelettes optiques. C'est le foyer aigu le plus grave que nous ayons observé dans notre série. Périvascularites lymphocytaires et à macrophages denses. Alignement des corps granuleux ou de macroglie engrangée le long des fibres en dégénérescence. Masses confluentes des corps granuleux subissant par endroits un début de nécrose microkystique. Le corps granuleux est au stade soudanophile. La même lésion se continue dans la partie antérieure des bandelettes optiques, surtout dans leur segment médian.

Le *nerf optique*, que nous avons eu rarement l'occasion d'étudier, présente lui aussi des foyers débutants de démyélinisation. A côté d'une réaction péri-capillaire, on voit apparaître d'innombrables corps granu-

leux (fig. 19 a), la plupart au stade hématoxylaffine (fig. 19 b), quelques-uns au stade soudanophile. Le fond du parenchyme est semé de granulations prenant la laque. Les axones et les gaines montrent des lésions graves. Le processus débute, ici aussi, par des bandes de démyélinisation juxta-vasculaire.

La moelle, en outre, montre une dégénérescence spongieuse des cordons postérieurs au niveau de sa partie dorso-lombaire (fig. 20). Le même aspect se retrouve dans la moelle cervicale inférieure et à un moindre degré dans les régions lombaire inférieure et sacrée. Le canal



FIG. 20 b.—*M. silenus* (299/38). Lésions aiguës du nerf optique. Au Spielmeyer, corps granuleux à granulations hématoxylaffines et axones détruits.

épendymaire présente un certain degré d'hydromélie. La substance grise est intacte.

Les racines de la queue de cheval présentent des lésions de démyélinisation parcellaire débutante : fragmentation des gaines avec présence de nombreux myélophages à contenu hématoxylaffine. Pas de corps granuleux ayant pris le Soudan. Les nerfs périphériques montrent des lésions extrêmement minimes et qu'il faut rechercher avec soin : nous avons reproduit un de ces aspects. Ils ne sont pas comparables aux lésions des racines.

Cette observation est avant tout une forme optico-médulaire, voisine sinon superposable à l'une des observations de

Levaditi, Hornus et Schoen avec un début d'atteinte du centre ovale, à un stade tout à fait précoce. Les lésions optiques s'étendent ici au nerf optique, au chiasma et aux bandelettes.

## 2<sup>e</sup> GROUPE DES LÉMURIENS.

Les déterminations neurologiques sont excessivement rares dans le groupe des Lémuriens. Au cours de ces cinq années d'observation, parmi 20 singes de cette espèce, nous n'avons vu qu'une seule fois une affection des centres nerveux. C'est l'observation que voici.

*Maki gomböz XII* (238/35), mâle de sept ans. — Entré au Zoo en janvier 1929. Cet animal fut isolé le 4 août 1935.

On remarqua, à ce moment, qu'il courait mal ; qu'il tombait sur le côté gauche, la patte gauche restait en retard sur le restant du corps. Il fut examiné le 5 août 1935 pour la première fois. Ce qui frappa immédiatement, par comparaison avec les autres *Maki*, c'est que la tête était tenue obliquement (fig. 21 a), l'oreille gauche étant plus basse que la droite, qu'elle était animée d'un mouvement de balancement à rythme très rapide, véritable *nystagmus* de la tête, avec inclinaisons rythmiques du cou vers la gauche. La tête était également en rotation légère sur son axe vertical (fig. 21 b). Une *exophthalmie* très nette de l'œil gauche était également retenue (fig. 21 c).

*Les deux globes oculaires étaient animés de battements rapides, rappelant le nystagmus, mouvements parfois rotatoires, mais l'observation était difficile du fait des battements des paupières. Les oreilles étaient aussi animées de battements rythmiques.* On observait enfin une incurvation du tronc en arc de cercle autour des membres gauches. Nous n'avions jamais observé chez un *Maki* un tel complexe de signes neurologiques.

Le 14 août 1935, à un nouvel examen, nous retrouvions l'*exophthalmie* nette de l'œil gauche avec la cataracte bien connue chez ces animaux. Elle expliquait déjà l'absence de réaction pupillaire à la lumière. On retrouvait l'inclinaison de la tête à gauche, l'oreille gauche étant plus basse que la droite, les globes oculaires présentaient un *nystagmus* rotatoire de gauche à droite et différent du *nystagmus vertical* avec battements oculaires synchrones que présentent les animaux de la même espèce aveugles par cataracte.

L'inclinaison de la tête à gauche s'accompagnait d'une torsion du cou autour de l'axe longitudinal de gauche à droite, l'axe de l'animal étant considéré d'arrière en avant. Le mouvement oscillatoire et rotatoire de la tête était régulièrement rythmique, à la vitesse de 80-100 battements par minute, interrompu par moments par un véritable *frissonnement* de la tête plus rapide et moins ample. L'œil droit était le plus souvent fermé. *Les paupières présentaient par moments des mouvements d'occlusion, synchrones du mouvement de la tête,* mais il était difficile d'en apprécier la vitesse.



FIG. 21 a.



FIG. 21 b.



FIG. 21 c.

FIG. 21. — Trois instantanés de *Maki gomböz* (238/35) montrant les particularités d'attitude de la tête. *a*, inclinaison latérale autour de l'axe bimastoïdien; *b*, torsion sur l'axe du corps; *c*, exophthalmie gauche.

L'animal avait maigri.

Le 29 août 1935, la patte droite était aussi tenue immobile, montrait une certaine parésie quand l'animal s'accrochait aux barreaux de la cage.

De temps à autre il tombait de son grillage.

Assis par terre, il écartait démesurément les pattes d'avant (fig. 22), le membre inférieur droit était peu utilisé, le mouvement était désordonné : ce manque d'harmonie ne s'observait pas chez les animaux aveugles par cataracte.

Pas de rigidité apparente de la nuque.

Les réflexes tendineux étaient conservés. La force de la queue était normale.

Le début est ici aussi parétique, unilatéral. Il s'accompagne rapidement d'une torsion de la tête à gauche, avec un mou-



FIG. 22. — *Maki gomböz* (238/35). Les deux animaux sont aveugles (cataractes, comparer l'attitude de la tête de l'animal à gauche atteint d'une affection nerveuse, à celui de droite indemne.

vement oscillatoire rythmique rappelant le torticolis tremblant. Cette torsion amorce une rotation axiale que nous avons décrite dans tous ses détails et un nystagmus rotatoire, tous deux de gauche à droite, c'est-à-dire dans un sens antihoraire, si l'observateur se place dans l'axe du corps de l'animal d'arrière en avant. Ce mouvement oscillatoire de la tête et des globes oculaires peut se communiquer par moments aux paupières. Après trois semaines de maladie, l'affection apparaît également au niveau des membres gauches. C'est peu après que l'animal fut sacrifié.

Cette attitude de la tête, l'incurvation de la nuque sur l'axe du corps, l'exophthalmie gauche par parésie faciale sont bien

visibles sur les photographies. L'une de celles-ci montre notre *Maki XII* à côté d'un *Maki* aveugle par cataracte, mais sans affection neurologique : la différence d'attitude et l'élargissement de la base de sustentation des membres antérieurs sont frappants. Le mouvement trémulant bien rapide, observé chez ce lémurien, était absolument superposable aux frissons prolongés observés chez le *Macacus rhesus IV* de notre groupe et chez *Cercopithecus ouanderou X* où il s'accompagnait en outre d'une attitude de torticolis que nous avons reproduite.

L'affection évolue ici comme une double hémiplégie. Nous n'avons pas de renseignements sur le fond de l'œil à cause des cataractes.

Voici l'observation histologique de ce cas :

Au niveau de l'encéphale, la coupe myélinique la plus antérieure passe par la région frontale : immédiatement en dessous de l'ébauche du *S. precentralis superior*, on voit les premières plaques de démyélinisation. Elles se continuent en dessous du *G. frontalis medialis* où elles atteignent leur plus grand développement. On n'en trouve pas dans d'autres régions. La coupe suivante passe par la partie antérieure des noyaux gris centraux et le genou du corps calleux. Le corps calleux et l'axe blanc sont intacts. Immédiatement en dehors du corps calleux, en dessous du *G. cinguli*, la démyélinisation commence. On voit qu'elle porte aussi bien sur les fibres calleuses qu' sur les fibres propres au centre ovale. Elle est très nette en dessous du *G. frontalis superior* qui borde l'hémisphère en dedans, encore plus nette dans toute la substance blanche du *G. frontalis inferior* et du *G. opercularis*. Elle n'existe plus au niveau de l'axe blanc du *G. temporalis anterior* ni au niveau de la pointe du *G. temporo-occipitalis* dont on aperçoit l'extrême antérieur. Le pallidum, la capsule interne, le septum pellucidum, la commissure blanche antérieure ont leur structure normale.

La coupe suivante passe plus en arrière par la région du tuber. On voit ici quelques petits foyers symétriques mais beaucoup moins importants. Ils occupent la substance blanche du *G. frontalis medialis* et *lateralis*. On les trouve aussi au niveau de la mince bande blanche qui sépare le *G. opercularis* de la partie supéro-externe du putamen. Ces lésions sont ici aussi symétriques. La capsule interne et les noyaux gris centraux sont intacts.

La première coupe cytologique passe par la région préfrontale en avant du genou du corps calleux. Nous décrirons successivement l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche, quoique les lésions soient symétriques (fig. 23).

L'architecture des *G. cinguli*, *frontalis medialis* et *lateralis opercularis* est conservée. L'avant-mur, le putamen, le noyau caudé ne présentent pas de grosses altérations, de même que la partie visible du *G. rectus*. Les lésions de la substance blanche couvrent en étendue celles décrites

sur les coupes myéliniques. On voit un vaisseau fortement infiltré dans la substance blanche, un autre dans la partie ventrale du putamen. Il y a une légère réaction méningée au-dessus des deux *G. frontalis*, c'est-à-dire au-dessus des lésions de la substance blanche. Dans l'hémisphère gauche, on observe les mêmes localisations sauf la lésion du putamen.

La coupe suivante passe un peu plus en arrière et ne montre rien d'anormal. La coupe cytologique suivante passe par le plein développement du *G. incinatus* et le pied du pédoncule. Nous décrirons successivement aussi l'hémisphère droit et gauche. Les structures des *G. parietalis superior*, *parietalis inferior* sont normales. La méninge qui les



FIG. 23. — *Maki gomböz* (238/35). Grande coupe des deux hémisphères montrant les lésions démyélinisantes du centre ovale des deux côtés et le foyer du putamen (Spielmeyer).

recouvre est par places plus infiltrée que normalement. Le *G. paracentralis superior* présente de grosses lésions de substance blanche. Ces lésions se continuent quoique moins importantes dans la substance blanche du *G. temporalis anterior* qu'on retrouve ici. Elles s'atténuent peu à peu au niveau de la mince bande blanche qui sous-tend le *G. temporalis anterior* et qui se continue elle-même dans le *G. uncinalis*. L'écorce du *G. temporalis anterior* paraît conservée. L'hippocampe, le corps calleux, les corps genouillés, le pulvinar, le tuber sont intacts. Dans l'hémisphère gauche, les mêmes localisations se retrouvent. L'infiltration méningée est identique dans l'hémisphère opposé.

Une coupe passant par les tubercules quadrijumeaux, les noyaux oculo-moteurs et le locus niger ne montre pas de lésions.

Une coupe passant par le bulbe, en avant des olives, montre également l'intégrité de cette région. Les noyaux du toit, les noyaux dentelés sont intacts.

Les lésions dans les centres ovales sont, quoique beaucoup plus graves, en tous points comparables à celles observées dans le groupe des Cercopithèques. La moelle ne présente qu'une prolifération macrogliale très fraîche au niveau des voies pyramidales latérales, sans signes de désintégration myélinique ou graisseuse.

Cette dégénérescence pyramidale est probablement secondaire à l'atteinte des centres ovales comme H. J. Scherer l'avait déjà montré dans sa série de 1932. Ce qui est tout à fait particulier dans ce cas et jusqu'à présent unique, c'est la présence dans le putamen d'un foyer de dégénérescence débutante avec prolifération macrogliale, une légère prolifération des vaisseaux et apparition de quelques corps granuleux chargés de graisses.

### III. — Commentaires.

I. — *Au point de vue histopathologique*, en dehors du *Maki gomböz XII* nos cas n'apportent aucun fait nouveau et correspondent exactement aux descriptions de Schob (1930) et H. J. Scherer (1932-1937).

Nos protocoles d'exams anatomiques tirent leur intérêt du fait qu'ils concernent des animaux dont l'analyse clinique a été conduite aussi exactement que possible et qui ont été suivis pendant toute l'évolution de leur affection. Certains cas se sont prêtés admirablement à la technique histopathologique. Nous avons cru qu'il était intéressant d'en reproduire les images caractéristiques.

II. — *Au point de vue clinique*, le tableau ci-contre permettra de se rendre compte, d'un coup d'œil, de l'ensemble de nos observations (fig. 19).

Cependant, les différentes périodes de la maladie méritent d'être connues.

a) *Le début de l'affection est insidieux et progressif*. Les orangs-outangs de Schob ont d'abord présenté une parésie pré-

nière, puis une faiblesse de préhension de la main. Chez les animaux de H. J. Scherer, on avait noté des phénomènes d'apparence dysentérique. Ces incidents dysentériques ont été relevés au cours de la maladie chez notre *Cercopithecus ascanius* (162/38), mais l'affection neurologique évoluait déjà à cette époque. Ils faisaient défaut dans tous nos autres cas. Une alimentation déficiente pouvait être incriminée dans notre observation X et XI.

L'animal de Perdrau avait subi des mauvais traitements de ses compagnons de cage et avait maigri, sa marche était devenue peu à peu bizarre. Chez ceux de Schroeder, Levaditi, Hornus et M<sup>me</sup> Schoen, la cécité avait seule attiré l'attention. Cette cécité a attiré l'attention dans trois de nos cas (III, IV, X), mais elle fut méconnue dans deux autres (II, VI). Nous avons indiqué plus haut qu'après une période où la cécité est cliniquement apparente, l'animal se comporte comme si elle avait disparu (III, IV) ou comme s'il s'adaptait à ses troubles visuels (VII). Il semble que dans certains cas la maladie puisse évoluer d'une façon extrêmement discrète, n'être représentée que par un accès convulsif suivi d'une période d'adynamie. Le début peut être convulsif (X). Les crises de frissonnement observées dans notre observation IV, et celles du Maki XII représentent vraisemblablement des équivalents épileptiques. On comprend qu'elles passent inaperçues d'autant plus que la crise épileptique est un mode de réaction observé avec une grande fréquence chez les singes des espèces les plus différentes. On n'a pas décrit, avant nous, dans cette affection de manifestations épileptiques, seul Perdrau a vu survenir chez l'animal en colère des spasmes cloniques des quatre extrémités.

b) *La période d'état est dominée par l'apparition des paralysies.* La faiblesse d'un membre supérieur ou inférieur ou des deux, se change en parésie, en paraplégie qui persiste pendant un temps variable, puis en une quadriplégie (Schob, Schroeder, Scherer, Perdrau). Le début distal hémiplégique se retrouve dans un des cas de Schob, où la paralysie a atteint ensuite le côté opposé et d'une manière identique. L'extrémité céphalique n'a pas été épargnée dans ce cas, contrairement aux nôtres.

Le cas I, de F. Schob, débuta par une certaine lenteur des mouvements puis une paralysie péronière bilatérale. Il restait longtemps couché, ne se relevait plus que contraint, puis finalement restait couché. Il eut aussi une paralysie des membres supérieurs et mourut environ un an après le début clinique de la maladie. Le cas II, de Schob, débuta également par une diminution de la force de préhension du pied, puis de la main gauche. Après une période d'amélioration, il s'aggrave de nouveau. Au bout de deux mois, on nota chez lui aussi une parésie des deux jambes, plus légère des bras, intéressant surtout les segments distaux. La station debout était impossible, la force de préhension des mains également minime. Il n'y avait ni ataxie, ni tremblement intentionnel. La paralysie était surtout nette au niveau des pieds, un peu moins nette au niveau des jambes et des cuisses, les membres supérieurs atteints dans leur ensemble. La musculature de la nuque et du tronc ne fut pas épargnée. L'animal restait ramassé sur lui-même comme une masse, et vers la fin, présenta de petits troubles de la déglutition. La nourriture retombait parfois de la bouche et il eut de violentes quintes de toux. Pas de troubles de la sensibilité algique. Pas d'indications d'une anémie. Les deux cas de Schob montraient un tableau clinique typique et superposable : début aux membres inférieurs, au niveau de l'extrémité, atteinte tardive du tronc, du cou et de la déglutition. Sensibilité intacte. Evolution lente de huit mois ou un an.

Cette paraplégie s'accompagne le plus souvent de la disparition de plusieurs réflexes achilléens et rotoliens tricipitaux tandis que d'autres sont vifs (Perdrau), mais tous peuvent être conservés (Schroeder). Dans des formes peu graves (VIII) ou évoluant vers la guérison, les réflexes tendineux sont conservés. On les retrouve parfois dans des cas à évolution grave mais avec une moelle intacte (XII). On peut aussi les voir persister assez longtemps pour disparaître ensuite rapidement et définitivement comme dans notre observation IX. Nous les avons trouvés abolis dans deux de nos cas (V, VI). Leur abolition ou leur conservation n'ont pas une grande signification, comme nous l'avons indiqué, à cause de la difficulté de leur recherche, résultant des efforts de défense ou de l'absence de relâchement des muscles chez ces animaux. Malgré cela, nous nous sommes demandé si leur conservation tardive ou leur abolition précoce ne permettraient pas de distinguer les formes de diplégie d'origine cérébrale de celles d'origine médullaire. L'animal peut en effet se trouver complètement paralysé à la suite d'une double hémiplégie. C'est le cas du Maki XII où les réflexes tendineux sont conservés ainsi que les mouvements de la queue jusqu'à la fin. Il n'en serait pas de même dans les paraplégies médul-

laires où les réflexes de préhension et de retrait de la queue sont précocement abolis, ainsi que les réflexes tendineux (obs. IX). Nous avons décrit plus haut des observations cérébrales (V) avec abolition précoce des réflexes et sans lésions médullaires qui incitent à la réserve. La gravité des troubles sphinctériens trophiques et sensitifs indique sans doute l'importance de l'atteinte spinale (IX). Dans cette localisation médullaire, l'extrémité céphalique reste indemne : il n'y a pas de pseudo-exophtalmie par paralysie faciale comme dans la forme hémiplégique (XII) et, dans plusieurs cas, les membres supérieurs sont restés indemnes.

On voit décrire parfois une titubation (Levaditi, Hornus et Schoen [III]), une démarche dysmétrique avec entrecroisement des jambes (Perdrau) et de l'ataxie (Schroeder) ; nous-même avons observé une certaine maladresse, mais nous n'osserions pas, à coup sûr, en faire, chez ces animaux aveugles et parésiés, un signe d'atteinte cérébelleuse d'autant plus que les lésions cérébelleuses font défaut. Les *mouvements de manège et de torsion autour de l'axe* observés chez certains animaux peuvent évoquer évidemment l'idée de troubles labyrinthiques et cérébelleux ; de même la facilité avec laquelle certains de ces animaux, normalement si habiles, culbutent par-dessus la tête (V). Le nystagmus avec battement palpébral et tremblement céphalique rythmique du Maki XII concorderait avec ces signes. Nous croyons cependant qu'il faut rapporter ces troubles du tonus et de l'équilibration aux lésions de la substance blanche pariétale, localisation classique et la plus fréquente. Cette anomalie d'attitude du Maki XII ne peut, en effet, dans ce cas, n'être attribuée qu'aux lésions du centre ovale, ce sont les seules qu'on relève à l'autopsie. Peut-être le torticolis doit-il son caractère trémulant à l'atteinte concomitante du putamen mais, pour l'affirmer, il ne suffit évidemment pas d'une seule observation. La déviation de la tête très discrète et discontinue de notre observation XI est-elle à rapprocher des lésions débutantes d'un des centres ovales ? Cette hypothèse peut être envisagée mais l'existence d'une grave lésion des cordons postérieurs indique que l'appareil de coordination est touché, et plus intensément, à un autre niveau de ses voies afférentes. Ces anomalies d'attitude de la tête risquent de passer

inaperçues pour un observateur non averti, d'autant plus qu'elles *ne sont pas durables*, comme le souligne notre observation X.

c) La *terminaison* de la maladie est quelquefois fatale spontanément (III). Les animaux présentant la forme médullaire ont été sacrifiés. Les formes cérébrales peuvent mourir à l'improviste, probablement au cours d'un état de mal épileptique ou par dénutrition. Les formes optiques survivent le plus souvent. Nous avons décrit 2 cas évoluant vers la guérison (VIII, X) et suivis depuis plus de deux ans. C'est là une éventualité très fréquente et le pronostic de l'affection reste très favorable.

d) La question des *récidives* ou des *poussées* a été étudiée par H. J. Scherer à propos de son observation personnelle où l'affection avait passé cliniquement inaperçue. Sur 3 cas suivis pendant longtemps, nous n'avons pas surpris de seconde poussée (IV, VIII, X), mais étant donné la discréption clinique de cette maladie, ce fait ne doit pas faire réservoir l'existence d'une évolution par phases. Il existe d'ailleurs une observation de cet ordre dans la littérature : celle de Steiner. Un *Macacus rhesus* fut inoculé, en mars 1917, par 1 cent. cube de liquide provenant d'une sclérose multiple, il fait en février 1918 une parésie avec rémission, en juin 1918, une paraplégie flasque des membres inférieurs puis supérieurs et fut sacrifié quatre semaines après le début de cette seconde poussée.

e) En présence de cette évolution phasique, il devient difficile d'apprécier la *durée d'évolution de la maladie*, d'autant plus que les animaux sont souvent sacrifiés avant leur mort naturelle (Steiner, Scherer). On a noté dans les autres cas : un mois (Levaditi, III), trois mois (Schob, I), cinq mois (Steiner), huit mois (Schob, II), neuf mois et demi (Levaditi). Les poussées que nous avons observées durent de trois semaines à trois mois : les formes médullaires ont la durée la plus longue.

III. — *Après avoir esquissé cette courbe générale de la maladie, on doit se demander s'il est possible d'en établir des types cliniques ayant une valeur diagnostique. Nous croyons que ces types existent et qu'il y en a trois.*

1° *La forme optique caractérisée par l'atrophie papillaire bilatérale de Morax répond à la « cécité épidémique » de*

Levaditi. Elle est représentée par les cas de Schroeder ; Levaditi, Lépine et Schoen ; Levaditi, Hornus et Schoen et à l'état pur par nos cas II et III (fig. 6).

*2<sup>o</sup> Les formes cérébrales caractérisées par des manifestations convulsives, une dystonie simple (fig. 21) ou tremblante (fig. 18), des hémiparésies (fig. 7), hémiplégies ou diplégies cérébrales, formes jusqu'à présent non décrites. Ces cas répondent aux lésions de la « leuco-encéphalose périvasculaire confluente » de Scherer ou de la « sclérose disséminée confluente » de Schob, de l' « encéphalite péréiaxile diffuse » de Perdrau. Nos observations I, V et XII en représentent des exemples purs.*

*3<sup>o</sup> La forme médullaire caractérisée par une paraplégie en extension (fig. 10 a), puis en flexion (fig. 11 b) mais susceptible de guérir dans de rares cas. Ces cas répondent aux lésions de la « myélose funiculaire » de H. J. Scherer et Hamarton. Notre observation IX en offre un exemple typique. Ces divers types se combinent régulièrement entre eux : dans cette seule série de douze observations nous trouvons déjà trois combinaisons optico-médullaires (XI), une combinaison optico-cérébro-médullaire vérifiée (VII). Ces trois formes ne sont que des modalités cliniques d'un seul et même processus histopathologique dont H. J. Scherer a affirmé, à très bon droit, l'unité. Elles dépendent de l'endroit du névraxe où la maladie débute ou évolue. L'unicité des trois formes est déjà impliquée dans le titre même que Schob donne à son travail. Nous préférons une autre appellation, que H. J. Scherer a proposée, parce que cette appellation précise le siège, la genèse par confluence, la localisation périvasculaire, le caractère plus dégénératif qu'inflammatoire de cette curieuse affection, sa ressemblance à la myélose funiculaire humaine et ne préjuge en rien de son étiologie.*

IV. — *Elle semble dans certains cas toucher des groupes entiers d'animaux, mais ce n'est pas une règle. Les cas de Schob et de Gärtner proviennent d'un même lot d'orang-outangs venus ensemble de Sumatra. Ceux de Levaditi proviennent d'une série de 12 cas observés sur un lot de 120 singes originaires de l'Himalaya et observés à l'Institut Sérothérapeutique de Milan. Ceux de Scherer, d'une série de 10 animaux acquis par Eckstein et dont six auraient guéri.*

*L'affection n'a aucune prédisposition d'espèce. Elle a été décrite*

chez les *Simia satyrus* (orangs-outangs) [Schob, I et II] ; *Papio hamadryas* (Scherer, 1932, Gärtner, I et II) ; *Papio cynocephalus* (Davison) ; *Macacus rhesus* (Steiner, Perdrau, Levaditi, Hornus et Schoen, Scherer, 1937) ; *Cynopithecus maurus* (Gärtner) ; *Cercopithecus fuliginosus* (Schroeder).

Dans la série que nous apportons aujourd'hui, nous l'avons observée en outre chez *Cercopithecus ascagnus* (VI, VII) ; *Cercopithecus petaurista* (VIII) ; *Cercopithecus nictitans* (IX) ; *Cercopithecus ouanderou* (X et XI) et enfin chez un Lémurien, *Maki catta gomböz* (XII).

En raison du caractère pseudo-épidémique de certaines séries, on a pensé à une étiologie infectieuse. C'est dans ce sens que s'orientent les recherches de Levaditi et de ses collaborateurs. Malgré leurs recherches et celles de W. Gärtner, cette étiologie infectieuse nous paraît peu probable. *L'idée d'un trouble de nutrition ou d'une avitaminose est plus séduisante, tout en n'étant pas démontrée. Une anémie peut être écartée. Les mauvaises conditions alimentaires paraissent favoriser l'apparition de l'affection.*

\* \* \*

Les lésions que nous venons de décrire ont été comparées à trois maladies nerveuses de l'homme.

A cause de l'association de la dégénérescence des cordons postérieurs et de l'atteinte des nerfs optiques, Rothmann et Schob l'ont comparée au tabes, mais ni l'un ni l'autre ne poursuivirent très loin cette analogie à cause de la prédominance des lésions cordonales au niveau lombaire (Rothmann) et de la coexistence de plages de démyélinisation dans les centres ovales (Schob).

La présence de ces plages dans le centre ovale, le fait que la plupart respectent les fibres en U, fit surgir dans la pensée de Levaditi et de ses collaborateurs, de Perdrau la notion de son analogie avec la sclérose multiple et diffuse. Le fait que nous sommes en présence de lésions avant tout périvasculaires et confluentes, leurs limites imprécises, l'intégrité des régions périventriculaires des formations grises, de la substance blanche ponto-bulbaire, la topographie régulière des lésions spinales doivent faire écarter cette comparaison.

Une troisième maladie humaine a, par contre, avec l'affection des singes des ressemblances histopathologiques frappantes.

H. J. Scherer a basé son rapprochement des lésions médullaires du singe avec celles de la myélose funiculaire humaine à la fois sur la *qualité* des lésions (désintégration rapide allant jusqu'à la cavitation, tendance à la confluence) et leur *localisation* à la substance blanche, leur *prédilection* « pseudo-systématique » pour les cordons postérieurs et latéraux surtout de la moelle dorsale, la *limitation* des dégénérescences secondaires à la moelle cervicale et lombo-sacrée.

Or, dans la myélose funiculaire humaine on a décrit dans quelques rares observations de foyers cérébraux atteignant aussi la substance blanche des centres ovales, ayant la même tendance confluente, épargnant certains systèmes (les fibres en U par exemple, lobes temporaux, corps calleux, circonvolution supracalleuse). Dans les foyers cérébraux du singe c'est à cause de la disposition des fibres du centre ovale qu'on n'observe pas d'aspects spongieux. Comme chez l'homme (Bodechtel) [7], la désintégration graisseuse y est tardive, la neuroglie étant représentée surtout par la macroglié protoplasmique engrangée.

Quant aux lésions optiques de la myélose funiculaire, elles sont très mal connues chez l'homme. Seul Bielschowsky en décrit au niveau du chiasma et de son voisinage, la bandelette ne montrant que des altérations secondaires ou nulles dans des myélites qu'aujourd'hui nous considérons comme faisant partie de la myélose funiculaire.

Bien que H. J. Scherer n'ait pas pu étudier le segment antérieur des voies optiques mais seulement les bandelettes, les données de son cas Manga rendraient déjà cette analogie très plausible. *Notre observation XI permet une étude des lésions du nerf optique lui-même et confirme la description de F. Schob* : les réactions périvasculaires qui manquent dans le cas de Schob y sont présentes, les produits de désintégration ne sont pas encore dispersés comme dans son cas, mais localisés au voisinage des foyers. Les lésions du nerf optique sont plus récentes que celles du chiasma.

Sans doute, les lésions cérébrales n'atteignent-elles jamais, chez l'homme, cette extension ; les lésions optiques et celles des racines postérieures y sont-elles exceptionnelles : cette

différence, intéressante au point de vue de la neuropathologie comparée, n'enlève rien à la valeur de la comparaison proposée (Scherer). Un chaînon nouveau de comparaison se retrouve dans les faits rapportés récemment par Sjövall [8], d'une forme cérébrale de l'anémie pernicieuse à foyers démyelinisants multiples et importante, sans myélose funiculaire. On connaît aujourd'hui en clinique humaine, à côté de la forme médullaire (dégénérescence combinée subaiguë), une forme optique et médullaire combinée dont nous avons après d'autres [9] rapporté des cas et une forme cérébrale, se présentant sous forme d'une hémiparésie progressive avec troubles de la conscience (Westphal-Sjövall) : trois aspects que nous avons vus, parmi d'autres, chez le singe.

Le fait que, chez un de nos animaux, nous ayons constaté une lésion exceptionnelle de la substance grise sous forme d'un foyer putaminal ne change rien à la validité de cette comparaison. Ce fait reste unique. Ensuite, si la substance grise est de fait épargnée dans la myélose funiculaire, des exceptions ont été signalées : la colonne de Clarke a été trouvée lésée par une série d'auteurs (voir Bodechtel), des glioses ont été signalées sans lésions cellulaires (Wohlwill [10], Bodechtel). Nous-même avons, dans un cas observé avec A. Delhaye [11], signalé des glioses analogues dans le noyau dentelé, le noyau interne du thalamus, des lésions cellulaires indéniables, dans les formations grises ainsi que dans les formations pigmentaires du diencéphale. Une dégénérescence des deux pallidums avec démyélinisation a été signalée par Paviot et Dechaume [12], de même nature, disent ces auteurs, que les lésions médullaires dans un cas de syndrome neuro-anémique paraplégique.

Nous ne voudrions pas cependant qu'on nous prête, du fait de notre insistance sur cette analogie avec les myéloses funiculaires humaines, une arrière-pensée étiologique. Tout au plus inclinerions-nous à penser que *la cause de cette maladie simienne doit plutôt être recherchée dans un trouble toxique d'origine parentérielle ou alimentaire que dans l'intervention d'un agent infectieux*.

*Si les considérations de pathologie comparée ne permettent, au point de vue de la place de cette maladie dans le cadre nosographique actuel, aucune conclusion plus précise, du moins*

*comportent-elles une réserve sur certaines classifications des maladies de la substance blanche.*

C. Levaditi met à la base de sa classification de certaines leuco-névraxites une distinction entre les fonctions de la microglie d'origine mésodermique et de l'oligo-dendroglie d'origine ectodermique, celle-ci ayant une action trophique sur l'anabolisme lipidien de la gaine myélinique. Il admet que, parmi les ultraviruses des leuco-névraxites, les uns sont microgliophiles et oligodendrophiles, les autres sont en outre neuronophiles.

Les démyélinisations qui caractérisent les leuco-névraxites procéderaient de deux mécanismes différents : l'un inflammatoire et lipolytique, l'autre lipotrophique. Dans le premier type, la myéline fragmentée puis lysée serait reprise par la microglie dont la prolifération périvasculaire passerait à l'avant-plan et constituerait la première étape d'une inflammation intéressant également le système vasculo-conjonctif. Dans le second type, la démyélinisation résulterait d'un trouble du métabolisme des lipides, ayant pour origine une viciation de l'oligo-dendroglie. Parmi les « leuco-névraxites lipotrophiques » Levaditi range la « maladie de Schilder-Foix du singe », étudiée par Levaditi, Lépine et Schoen.

Cette tentative de classification, que nous n'avons cru devoir citer ici que parce qu'elle a été reprise par des cliniciens, repose en fait sur une induction purement spéculative. Située en dehors des faits, elle ne peut en rien contribuer à l'interprétation de ceux-ci. Dans l'ignorance où nous nous trouvons, il nous a paru plus prudent de nous en tenir aux seules données que l'analyse histopathologique nous livre. Nous les avons confrontées avec les faits cliniques, tout en insistant sur la difficulté que présente l'établissement d'un status précis chez l'animal.

Avant de terminer ce travail, nous tenons à remercier MM. le Directeur L'Hoest et le Médecin-vétérinaire Collet du Jardin zoologique d'Anvers, qui, pendant cinq années, nous ont accordé généreusement toutes facilités pour ces recherches et le Dr H. J. Scherer, notre chef de laboratoire d'anatomie pathologique, dont la compétence spéciale dans ce domaine nous a été très précieuse.

*N. B.* — Lors de la correction de cette épreuve, nous avons eu connaissance d'un nouveau cas publié par MM. Weston Hurst et Mc Lennan (*VI<sup>e</sup> Rapport annuel de la Société Sud-Australienne de Zoologie et d'Acclimatation*). Il s'agit de la même affection observée sous une forme cérébro-médullaire chez un *M. rhesus* vivant dans des conditions d'hygiène se rapprochant autant que possible des conditions d'habitat naturel.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] SCHOE. Disseminierte, konfluierende Sklerose des Hemisphärenmarklagers des Affen kombiniert mit systematischer Erkrankung des Sehnerven sowie der Hinterwurzeln und Hinterstränge. *Z. Neurol.*, **135**, 1931, p. 95.
- [2] LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. Maladie de Schilder-Foix (sclérose cérébrale centro-lobaire) spontanée chez le singe. *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 1930, p. 986.
- [3] SCHERER (H. J.). Funikuläre Spinalerkrankung mit schwerer Beteiligung des Grosshirnmarkes und Opticusveränderungen bei fünf Pavianen. *Z. Neurol.*, **141**, 1932, p. 213.
- [4] LEVADITI, HORNUX et SCHOEN. Cécité spontanée épidémique du singe dans ses rapports avec la leuconévraxite amaurotique humaine. Mécanisme pathogénique. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, **110**, 1933, p. 37.
- [5] LEVADITI, HORNUX et SCHOEN. Cécité spontanée chez les singes de l'espèce de *M. rhesus*. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1933, p. 288.
- [6] SCHERER (H. J.). Sur une forme à évolution phasique de la leucoencéphalose périvasculaire confluente chez le *Macacus rhesus*. *Rev. Neurol.*, **68**, 1937, p. 807.
- [7] BODECHTEL. Die Pathologie des Nervensystems bei Blutkrankheiten. *Z. Neurol.*, **158**, 1937, p. 69.
- [8] SJÖVALL. Die herdformigen Veränderungen im Gehirn bei der perniziösen Anämie. *C. R. III<sup>e</sup> Confer. Intern. Path. Geogr.*, Helsingfors, 1937, p. 287.
- [9] COHEN. Optic atrophy as the presenting sign in pernicious Anaemia. *Assoc. British Neurologists*, Edinburg, 1936, p. 3.
- [10] WOHLWILL. Doenças do sangue e sistema nervoso. *Lisbon Medica*, n° 4, 1925.
- [11] DELHAYE (A.) et VAN BOGAERT (L.). Les myélites funiculaires en dehors de l'anémie pernicieuse. *Ann. de Méd.*, **34**, 1933, p. 60.
- [12] PAVIOT (J.) et DECHAUME (J.). Syndrome neuro-anémique avec lésions diencéphaliques et tuberculose pulmonaire scléro-caséeuse enkystée. *J. de Méd. de Lyon*, 20 janvier 1933.

# **INFLUENCE DES ANTICOAGULANTS SUR LE DOSAGE DES ÉLÉMENTS DU SANG**

par V. CHORINE.

(*Institut Pasteur. Service de M. le Professeur Marchoux.*)

## **DEUXIÈME PARTIE (1)**

### **Influence de la perméabilité globulaire sur le taux des protéides du sérum.**

Dans la première partie de ce travail, nous avons indiqué les résultats du dosage, sur un même animal, des protéides du sérum et du plasma sanguin ; ce dernier a été obtenu par centrifugation rapide, dans des tubes paraffinés, du sang non additionné d'anticoagulants. Dans ces conditions, le plasma se montre constamment plus riche en protéides que le sérum correspondant : le taux des protéides sériques étant de 4 à 9 grammes par litre ou de 7 à 16 p. 100 plus faible que celui du plasma. Il est difficile de concevoir qu'une telle diminution de protéides soit uniquement due à l'élimination de la fibrine qui représente habituellement de 0,2 à 0,4 p. 100 des protéides totaux du plasma [133, 145]. Nous avons pensé qu'il existe peut-être un échange d'eau entre les globules et le milieu environnant au cours de la coagulation.

a) **MOMENT DE LA SÉPARATION DU SÉRUM DU CAILOT SANGUIN.**  
— Pour étudier cette question, nous nous sommes assuré d'abord que la richesse du sérum en protéides reste constante et ne dépend pas du temps de contact du sérum avec le caillot. Les indications bibliographiques recueillies sur ce sujet sont contradictoires. Kylin, soit seul, soit avec Kristensson [106-108], a trouvé que la composition du sérum varie sensiblement suivant le temps de contact avec le caillot.

(1) Voir ces *Annales*, n° 3, septembre 1939, p 213.

Ainsi il trouve que dans le sérum, le taux des protéides totaux subit des variations allant jusqu'à 30 p. 100. La fraction albuminique diminue et la fraction globulinique augmente pendant les premières heures après la coagulation du sang. Ce travail a été sévèrement critiqué par Bing [45], qui ne trouve aucune modification du taux des protéides totaux du sérum, prélevé du caillot à des moments différents après la coagulation du sang. Il ne confirme pas non plus les variations du rapport albumine/globuline, observées par Kylin.

Toutes nos expériences ont donné des résultats identiques à ceux de Bing et, par suite, contraires à ceux de Kylin. Voici, à titre d'exemple, un de nos dosages.

**EXPÉRIENCE N° 45.** — On saigne un lapin à la carotide. On prélève le sang dans cinq tubes à essai bien propres, lavés au mélange sulfochromique, à l'eau de robinet puis à l'eau distillée et séchés à l'étuve. Les tubes, aux trois-quarts remplis de sang, sont bouchés au caoutchouc et conservés à la température du laboratoire. Chaque tube nous sert pour un prélèvement de sérum fait à des temps différents après la coagulation du sang. Le sérum a été chaque fois centrifugé pour éliminer les globules rouges. Le dosage d'azote protéïdique a fourni les résultats suivants :

	PROTEIDES par litre de sérum en grammes	VARIATION en p. 100
Sérum séparé du caillot :	—	—
Deux heures après la prise de sang . . . . .	62,2	
Quatre heures après la prise de sang . . . . .	62,2	
Huit heures après la prise de sang . . . . .	62,0	— 0,32
Vingt heures après la prise de sang . . . . .	62,2	

Le dosage de quarante-huit heures n'a pas pu être pratiqué, le plasma étant déjà légèrement coloré par l'hémoglobine.

Il résulte de cette expérience, comme l'a vu déjà Bing, que la concentration du sérum en protéides totaux ne dépend pas du temps de contact de celui-ci avec le caillot, les résultats restent constants quand on sépare le sérum de deux à vingt heures au moins après la prise de sang. Il est évident que cela ne s'applique qu'aux sanguins conservés dans des conditions identiques.

**b) LE SÉRUM PROVENANT DU SANG TOTAL EST PLUS PAUVRE EN PROTÉIDES QUE CELUI QUI PROVIENT DU PLASMA SÉPARÉ DES GLO-**

**BULES ROUGES.** — Nous avons vu que le sérum est sensiblement plus pauvre en protéides que le plasma du même sang. Par les expériences suivantes, nous avons voulu savoir si le sérum provenant de la coagulation du sang total conserve en protéides la même concentration que le sérum résultant de la coagulation du plasma séparé des globules rouges avant la coagulation. Ce procédé nous permettrait de décider s'il existe un échange d'eau entre les globules et le plasma au cours de la coagulation et nous expliquerait la diminution très forte de la concentration en protéides du sérum que nous avons constatée.

**EXPÉRIENCE N° 46.** — On saigne un lapin à la carotide. Une partie du sang est recueillie dans un tube paraffiné et rapidement centrifugée. On répartit le plasma ainsi obtenu en deux tubes à essai dans lesquels on le laisse coaguler. Nous recueillons, d'autre part, une égale quantité de sang directement dans deux tubes à essai. On pratique une première analyse de chacun des deux sérums deux heures après la prise de sang, et une deuxième vingt-quatre heures plus tard. Les deux analyses faites à vingt-deux heures d'intervalle nous montrent que la teneur en protéides du sérum ne varie pas plus au contact du caillot pour celui qui provient du plasma que pour celui qu'on retire du sang total, comme nous l'avons constaté déjà pour le sérum du sang total.

PROTÉIDES par litre de sérum en grammes	VARIATIONS en p. 100
—	—

*Sérum du sang, séparé :*

Deux heures après la prise de sang . . . . .	64,9
Vingt-quatre heures après la prise de sang . . .	64,9

*Sérum du plasma, séparé :*

Deux heures après la prise de sang . . . . .	68,9	+ 6,2
Vingt-quatre heures après la prise de sang . . . .	68,8	+ 6,0

L'expérience n° 47 est faite de la même façon que l'expérience précédente, sauf que nous avons fait le dosage sur le sérum séparé quatre heures après la prise de sang.

PROTÉIDES par litre de sérum en grammes	VARIATION en p. 100
—	—

Sérum provenant du sang total . . . . .	71,0	
Sérum provenant du plasma . . . . .	72,3	+ 1,8

Ces deux expériences nous montrent que le sérum du sang total est moins riche en protéides que celui du plasma. Il se produit donc au cours de la coagulation, un passage d'eau du globule vers la phase extérieure. La perméabilité de la paroi globulaire n'est pas complètement altérée après coagulation et elle doit permettre d'observer une diminution de la concentration en protéides du sérum si l'on change la concentration moléculaire du plasma.

c) UNE MODIFICATION DE LA CONCENTRATION MOLECULAIRE DU PLASMA AVANT COAGULATION DU SANG AGIT SUR LE TAUX DE PROTÉIDES SÉRIQUES.

EXPÉRIENCE N° 48. — On saigne un lapin à la carotide. Le sang est séparé en deux tubes à essai. Dans un tube on ajoute 1 cent. cube d'une solution de NaCl à N/10 pour 10 cent. cubes de sang, dans l'autre 1 cent. cube d'une solution de NaCl N pour la même quantité de sang. On mélange bien et on ferme les tubes au caoutchouc pour éviter l'évaporation. On sépare le sérum au bout de vingt heures. Nous avons ajouté dans cette expérience le sel en solution pour éviter l'hémolyse des globules rouges.

	PROTÉIDES par litre de sérum en grammes	VARIATION en p. 100
Sérum du sang additionné de NaCl à N/10 . . .	52,9	—
Sérum du sang additionné de NaCl N . . . . .	48,1	— 8,1

On voit donc que la paroi globulaire garde encore les propriétés caractéristiques d'une membrane semi-perméable et l'eau des globules passe dans le plasma, plus facilement que les sels du plasma dans les globules.

d) LA DIMINUTION DE LA CONCENTRATION EN PROTÉIDES DU SÉRUM PAR RAPPORT AU PLASMA RELÈVE DE DEUX MÉCANISMES DIFFÉRENTS. — La diminution du taux des protéides du sérum par rapport au plasma est par conséquent due non seulement à la formation de la fibrine, mais aussi à la dilution du sérum par l'eau des globules. On peut étudier ces deux phénomènes simultanément sur un même sang si, en comparant le sérum obtenu par coagulation du sang total avec celui du plasma séparé des globules rouges avant coagulation, on détermine

la dilution du sérum due à la dilution par l'eau de globules. Si nous comparons les chiffres obtenus par dosage du plasma frais et du sérum provenant de ce plasma, nous déterminons la diminution due à la coagulation de la fibrine. Voici deux de nos expériences.

**EXPÉRIENCE N° 49** faite sur le sang de lapin.

	PROTÉIDES par litre en grammes	DIFFÉRENCE en p. 100
Plasma du sang non additionné d'anticoagulants . . . . .	74,0	—
Sérum provenant de ce plasma . . . . .	72,2	— 2,43
Sérum provenant du sang total . . . . .	74,0	— 4,05

**EXPÉRIENCE N° 50** faite aussi sur le sang de lapin.

Plasma du sang non additionné d'anticoagulants . . . . .	60	
Sérum provenant de ce plasma . . . . .	57,5	— 4,16
Sérum provenant du sang total . . . . .	55,2	— 8,00

Dans les conditions de nos expériences, la diminution du taux de protéides au cours de la coagulation est environ deux fois plus grande en présence de globules rouges que dans le plasma seul.

La différence du taux de protéides entre le plasma et le sérum provenant de ce plasma, correspond à l'élimination de la fibrine. Cette différence dans nos expériences varie de 2 à 5 grammes par litre, ce qui fait de 200 à 300 milligrammes de fibrine par 100 cent. cubes de plasma, chiffres sensiblement comparables à ceux qu'on trouve en dosant directement la fibrine par d'autres méthodes. Cette estimation de la quantité de fibrine est probablement plus sûre que celle des auteurs américains, basée sur la recalcification du plasma du sang préalablement décalcifié par l'oxalate. Par cette méthode, l'addition d'anticoagulants ne dilue pas le plasma et écarte les causes d'erreur dues à la difficulté très grande qu'entraîne la séparation de la fibrine des autres protéides.

Starlinger [180], dans deux travaux très documentés, critique sévèrement les différentes méthodes de dosage de la fibrine. Le fibrinogène qu'on dose par recalcification n'est pas

identique au fibrinogène naturel qui se forme au moment de la coagulation spontanée du sang. D'après lui, la meilleure façon de doser le fibrinogène consiste à faire la comparaison réfractométrique du plasma et du sérum provenant de ce plasma.

Guillaumin [66] estime qu'il est impossible de chercher à mesurer le fibrinogène par différence entre le sérum du sang et le plasma du même sang additionné d'anticoagulant salin, qui apporte une perturbation dans la répartition de l'eau entre les globules et le plasma. Ajoutons que la comparaison doit être faite entre le plasma du sang non modifié et le sérum provenant de ce plasma, et non pas le sérum du sang total.

e) C'EST LE DÉPART DE L'ACIDE CARBONIQUE QUI RÉGIT LA DILUTION DU SÉRUM AU COURS DE LA COAGULATION. — Pour étudier le mécanisme de la dilution du sérum au moment de la coagulation, nous avons pensé que le départ de l'acide carbonique qui se produit constamment dès que le sang est exposé à l'air, pouvait introduire une perturbation dans la concentration moléculaire du sang. Pour que la dilution du sérum puisse se manifester, c'est la concentration moléculaire qui entraîne la dilution du sérum, celui-ci augmente par rapport à celle des globules rouges. D'autre part, d'après la théorie déjà ancienne de Hamburger [71 et 73], il ressort que quand le sang s'enrichit en  $\text{CO}_2$ , le volume globulaire augmente et le plasma se concentre. Le phénomène inverse se produit au moment du départ de l'acide carbonique du sang.

Les expériences que nous avons faites nous ont apporté une confirmation partielle de cette théorie. Voici comment nous avons procédé.

EXPÉRIENCE N° 51, faite sur le sang de lapin. — On prélève par ponction du cœur chez un lapin, 20 cent. cubes de sang avec une seringue dans laquelle nous avons introduit, avant l'opération, quelques cent. cubes d'huile de paraffine pour éviter le contact du sang avec l'air. Le sang est porté dans un tube à centrifugation contenant 0 c. c. 10 d'une solution d'héparine à 5 p. 100, recouverte d'une couche de 3 centimètres d'huile de paraffine. On introduit l'aiguille de la seringue jusqu'au fond du tube, de telle sorte que le sang qui

arrive dans le tube se trouve placé toujours sous une couche d'huile. Dans un deuxième temps, on prélève du sang avec une seringue ordinaire et on le verse dans un verre qu'on place dans un exsiccateur contenant au fond une solution de potasse caustique à 1 p. 100 pour absorber l'acide carbonique. On ferme bien l'exsiccateur et on laisse le sang ainsi pendant trois heures à la température du laboratoire. On conserve pendant le même temps à la même température, le sang recouvert d'huile. Puis on centrifuge les deux tubes et on analyse le plasma.

	PROTÉIDES par litre de plasma en grammes	VARIATION en p. 100
Sérum sous huile de paraffine . . . . .	68,1	—
Sérum conservé dans une atmosphère privée de CO <sub>2</sub> . . . . .	66,9	— 1,76

On voit que réellement le sang qui a perdu plus d'acide carbonique est plus pauvre en protéides. Nous disons plus d'acide carbonique car l'huile de paraffine n'arrête pas complètement le départ de l'acide carbonique.

Nous avons répété ces expériences plusieurs fois sur le plasma avec des résultats identiques. Ensuite nous avons vérifié que le sérum se comporte de façon identique. Pour en être sûr, nous avons fait plusieurs témoins pour éliminer l'action de la dessiccation ou humidification du sérum. Voici une de nos expériences.

EXPÉRIENCE N° 52, faite sur le sang de mouton. — On prélève une cinquantaine de cent. cubes de sang de mouton qu'on répartit par 10 cent. cubes environ de la façon suivante : 10 cent. cubes sont recueillis dans un tube à essai bouché au caoutchouc. Les 40 autres cent. cubes sont répartis par 10 cent. cubes dans des boîtes de Petri qui sont successivement mises ouvertes dans un exsiccateur bien fermé, mais dans lequel on ne fait pas le vide. Pour la première, on place au fond de l'exsiccateur une couche d'eau pour étudier l'influence de la vapeur d'eau ; pour la deuxième au lieu d'eau on met une couche d'acide sulfurique pour voir l'influence de la dessiccation, pour la troisième une solution à 2 p. 100 de potasse caustique qui absorbera l'acide carbonique et pour la quatrième, on fait passer un courant d'acide carbonique.

Tous ces échantillons sont ensuite centrifugés et on dose les protéides du sérum par la méthode habituelle.

	PROTÉIDES par litre de plasma en grammes	VARIATIONS en p. 100
Sérum du sang conservé dans les tubes à essai bouchés au liège . . . . .	78,2	—
Sérum du sang conservé dans une atmosphère de vapeur d'eau . . . . .	78,2	0
Sérum du sang conservé dans une atmosphère sèche. . . . .	80,9	+ 3,45
Sérum du sang conservé dans une atmosphère d'acide carbonique . . . . .	75,1	- 3,96
Sérum du sang conservé dans l'atmosphère privée de CO <sub>2</sub> . . . . .	74,2	- 5,13

Il est nécessaire de faire la séparation du sérum au moins six à sept heures après la prise de sang pour se placer dans des conditions similaires pour tous les échantillons. Il est évident que dans une boîte de Petri CO<sub>2</sub> part très vite, alors qu'il lui faut plus de temps pour s'éliminer d'un tube.

Cette expérience montre que le sang conservé dans une boîte de Petri en atmosphère humide présente le même taux de protéides que le sang témoin conservé dans des tubes à essai bouchés. La dessiccation, d'autre part, augmente la concentration du sérum en protéides, comme il fallait s'y attendre. Si le départ d'acide carbonique produit une dilution du plasma, un excès de CO<sub>2</sub> provoque le même effet. Il existe par conséquent une concentration en CO<sub>2</sub> du sang qui correspond au plus fort volume globulaire. Une diminution ou une augmentation de la pression partielle de ce gaz dans le sang provoque la diminution du volume globulaire et la dilution du plasma ou du sérum par l'eau globulaire. L'hypothèse de Hamburger ne s'applique donc que dans les limites très étroites correspondant au voisinage de la pression physiologique normale de CO<sub>2</sub>.

La pression de CO<sub>2</sub> augmente, le plasma ou le sérum se diluent sans qu'on puisse invoquer une précipitation partielle des protéides par acidification. En effet, le pH du sérum conservé dans une atmosphère de CO<sub>2</sub> ne baisse pas, dans nos expériences, au-dessous de 7,2-7,3, pH normal du sang.

Nous pouvons dire, en définitive, que le départ de l'acide carbonique diminue la teneur en protéides du sérum et que la dessiccation l'augmente.

## PARTIE HISTORIQUE

### Rôle des anticoagulants dans le dosage et la répartition des divers constituants du sang entre les globules et le plasma.

Après avoir étudié l'action perturbatrice des anticoagulants sur divers dosages, nous allons passer en revue rapidement la littérature qui existe sur ce sujet.

#### I. — DOSAGES DE PROTÉIDES.

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue la longue liste des travaux qui ont nécessité le dosage des protéides du plasma sanguin pour des recherches chimiques, physiques, médicales et physiologiques. Nous nous bornerons à examiner les méthodes employées pour séparer le plasma, les répercussions que l'usage des anticoagulants entraîne sur l'exactitude des résultats obtenus et nous nous efforcerons d'expliquer les divergences de certains de ces travaux en signalant les causes d'erreur qui les ont provoquées.

On peut classer les méthodes de dosage des protéides du plasma en quatre groupes :

1<sup>o</sup> Méthodes gravimétriques : pesée des protéides après précipitation par un réactif approprié, le plus souvent l'acide trichloracétique et lavages ultérieurs pour enlever les impuretés.

2<sup>o</sup> Méthodes volumétriques : dosage de l'azote protéidique par la méthode de Kjeldahl. C'est de beaucoup la méthode la plus simple et la plus précise, c'est aussi la plus répandue.

3<sup>o</sup> Méthode colorimétrique proposée par Wu ; libération de la tyrosine par hydrolyse des protéides et dosage colorimétrique de cet acide aminé.

4<sup>o</sup> Méthodes réfractométriques : mesure de l'indice de réfraction du plasma.

Nous ne croyons pas devoir examiner tous ces travaux suivant cette classification, car ce qui nous intéresse c'est que,

presque toujours, les auteurs ne se sont pas préoccupés de la façon dont le plasma était obtenu, et c'est là le point spécial sur lequel nous voulons attirer l'attention.

Pourtant, il existe quelques travaux traitant de l'action perturbatrice des anticoagulants sur les dosages de protéides.

Cullen et Van Slyke [30] ont remarqué que des variations de concentration du sang en oxalate entraînent des variations du taux d'azote total du plasma. Ils proposent, pour avoir des résultats comparables, d'utiliser toujours la même concentration en oxalate. Cependant, nous avons vu que le sang ne répond pas toujours d'une façon identique à l'addition d'une dose constante d'anticoagulant et ces variations individuelles ne sont pas négligeables.

Peters, Eisenman et Bulger [143] en 1928, ont trouvé moins de protéides dans le plasma du sang oxalaté que dans le sérum provenant du même sang. Ils attribuent ce résultat paradoxal à l'action de l'anticoagulant.

Guillaumin [66] en 1930, indique que l'addition d'anticoagulant au sang apporte une modification dans la distribution de l'eau entre les globules et le plasma. Il le démontre par des dosages de chlorures globulaire et plasmatique.

Gaebler [56] en 1932, remarque que le plasma du sang additionné d'anticoagulants salins contient moins d'azote total que le sérum. L'auteur explique ce fait par l'action diluante des sels ajoutés.

Enfin, Blitstein [16] en 1933, dans un long travail, a étudié l'action des anticoagulants dans les dosages courants que l'on pratique sur le sang en clinique. Il confirme pour les anticoagulants salins les résultats des auteurs précités : tous ces corps diminuent le taux des protéides du plasma. Comme terme de comparaison, il se sert du sérum du sang défibriné, ce qui entraîne forcément une inexactitude que l'auteur reconnaît lui-même. En revanche, il ne trouve pas de différence dans le taux protéidique du plasma quand il utilise le sang hépariné, liquoïdé ou hirudiné, et ceci parce que ces trois corps, utilisés à de très petites doses donnent, comme nous l'avons vu, une dilution du plasma beaucoup plus faible que les anticoagulants salins.

Malgré l'évidence de ces travaux, de nombreux auteurs, comme auparavant, attachent si peu d'importance aux anticoagulants utilisés, qu'ils n'en indiquent même pas le nom, ni la dose employée. On peut citer parmi ceux-là, dans des travaux récents : Bruger et Poindexter [22] et Leichsering et ses collaborateurs [112] qui ont fait des dosages de protéides et des mesures de volume globulaire sur le sang de chien.

Cependant, la plupart des auteurs précisent la nature de l'anticoagulant utilisé, mais n'en indiquent pas la dose. Il est évident que tous les résultats de dosages obtenus par eux restent au-dessous de la réalité. Une différence d'origine du sang et surtout la moindre variation dans la dose d'anticoagulant apportent des troubles considérables. L'absence de précision dans les doses employées laisse croire que, pour chaque expérience, celle-ci varie et qu'il en est de même de l'erreur commise. Ces considérations s'appliquent aux travaux de Barnett, Jones et Cohn [5] qui ont employé le citrate de soude. Ne mesurant pas le volume globulaire, il leur est impossible de rapporter leurs résultats au volume du sang total, pour corriger l'action de l'anticoagulant. Ne serait-ce pas à cette raison qu'il faille attribuer la non-concordance de leurs observations avec celles d'autres auteurs, Whipple et ses collaborateurs par exemple, qui, au contraire d'eux, trouvent une diminution des protéides sanguins par la plasmophorèse ? De même Linder, Lundsgaard et Van Slyke [118] recherchent la teneur en protéides du plasma chez les sujets normaux et les néphrétiques, sans préciser la dose d'oxalate utilisée. Swanson et Smith [182] trouvent que le plasma sanguin du rat s'enrichit en protéides avec l'âge de l'animal, mais leurs chiffres restent certainement au-dessous du taux réel, car ils utilisent le plasma oxalaté en indiquant tout juste que l'anticoagulant a toujours été employé de la même manière.

## II. — DILUTION DU SANG APRÈS ABSORPTION D'EAU.

Quand il s'agit de phénomènes entraînant de faibles variations dans la teneur des protéides, comme par exemple la dilution du sang après ingestion d'eau, l'erreur commise

au cours de la séparation du plasma peut être supérieure à la différence cherchée. C'est probablement pour cette raison que sur ce sujet les résultats sont les plus contradictoires. Certains auteurs comme Haldane et Priestley [69] en 1916, Priestley [155] en 1916 et 1921, ne trouvent pas de différence dans la concentration du sang en protéides avant et après absorption d'eau ou d'eau salée. Ils n'indiquent pas d'ailleurs la technique opératoire. Par contre, Bayliss et Fee [7], sans donner plus de détails sur la technique, observent des résultats contraires. Rioch [160], en travaillant sur le sang recueilli dans des tubes paraffinés et non additionné d'anticoagulant, donc en évitant les erreurs que nous avons signalées, constate une chute de la concentration des substances dissoutes dans le plasma après ingestion d'eau. Aux mêmes résultats arrivent Adolph en 1921, Marx en 1925-1927, Marx et Mohr [132] en 1927, Dresel et Leitner [39] en 1928, Brahn et Bilschowsky en 1928.

Hemingway, Collins et Bernhart [84] ont étudié la dilution du sang à la suite de l'injection intraveineuse d'eau physiologique chez le chien normal et le chien éviscétré. Le degré de dilution du sang a été évalué par trois méthodes différentes : 1° par dosage d'hémoglobine, 2° par dosage des protéides du plasma, 3° par tests des colorants vitaux. Ils remarquent d'ailleurs que ces trois procédés ne donnent pas une réponse identique. Le dosage d'hémoglobine fournit des résultats moins élevés que ceux qu'on obtient par dosage des protéides plasmatiques et par ces derniers moins encore que par les tests de colorants vitaux. C'est ainsi que dans une expérience, pratiquée deux heures après l'injection d'eau, les auteurs trouvent par dosage de l'hémoglobine une dilution du sang de 20 p. 100, de 40 p. 100 par dosage des protéides plasmatiques et de 70 p. 100 par l'emploi de colorants. Ils en arrivent à cette conclusion qu'il est impossible de savoir laquelle de ces trois méthodes donne un résultat exact et même si l'une d'entre elles convient. Ajoutons encore que pour opérer le dosage des protéides et pour utiliser les colorants vitaux, ils oxalent le sang avec une solution qu'ils qualifient d'isotonique sans autre précision. Pour le dosage de l'hémoglobine, ils ajoutent au sang de l'oxalate en poudre sans indiquer la

dose, bien qu'à la vérité, celle-ci ait ici peu d'importance puisqu'ils opèrent sur le sang total.

Smirk [173], d'après ces expériences, admet qu'il existe réellement une dilution du sang après ingestion d'eau. Mais la méthode qu'il utilise enlève une grande valeur à ses résultats. En effet, il procède à la détermination du volume globulaire, au dosage du chlore et de l'hémoglobine en héparinant le plasma, opération qui provoque, comme nous le savons, une faible dilution de cette humeur. Pour le dosage des protéides du plasma, il opère sans indiquer le taux d'oxalate qu'il emploie et sans tenir compte des perturbations beaucoup plus importantes que comporte cet anticoagulant. La dilution du plasma a donc été différente dans chaque cas. De plus, toute correction dans le chiffre des protéides devient impossible puisque la mesure du volume globulaire est faite sur le plasma hépariné et le dosage d'azote protéidique sur le plasma oxalaté.

Nous retrouvons aussi l'utilisation de deux anticoagulants dans les recherches sur la plasmophorèse faites par Holman, Mahoney et Whipple en 1934 [90]. Ces auteurs ont dosé les protéides du plasma sur le sang citraté à la dose de 1 cent. cube d'une solution de citrate « concentrée » pour 50 cent. cubes de sang, alors que les lectures à l'hématocrite ont porté sur le sang oxalaté avec une solution isotonique d'oxalate.

Il est évident que cette technique malheureuse ne permet de calculer ni le taux réel, ni la quantité de protéides dans un échantillon donné de sang. D'ailleurs Whipple et ses collaborateurs [126 et 146] ont pressenti la défectuosité de leur méthode et dans leurs expériences ultérieures, ils ne font usage que d'un seul anticoagulant pour toutes leurs mesures, à savoir le citrate de soude en solution saturée à raison de 1 cent. cube pour 100 cent. cubes de sang. Leurs expériences montrent que chez le chien, une teneur du plasma en protéides inférieure à 4 p. 100 provoque des œdèmes et des accidents variés, alors qu'au-dessus de ce taux, l'organisme commence à mettre des protéides en réserve. En réalité, le taux critique est de 5 à 10 p. 100 plus élevé, en raison de l'action diluante du citrate de soude sur le plasma.

### III. — MESURE DU VOLUME TOTAL DU SANG.

Plusieurs méthodes ingénieuses ont été proposées pour mesurer le volume total du sang, du plasma ou des globules rouges de l'organisme.

Pour le volume total du sang, le procédé le plus simple consiste à faire une saignée complète de l'animal [21], mais même en pratiquant un lavage des vaisseaux, on n'est jamais sûr d'en avoir extrait la totalité.

L'injection de colorants vitaux dans la circulation et la détermination quantitative de ces substances dans un volume donné de sang, prélevé quelques instants après l'injection du colorant permettrait, d'après Keith, Rowntree, Geraghty, inventeurs de la méthode [100], de déterminer le volume total du sang. A la place des colorants vitaux, on a proposé les immun-sérum : Dreyer et Ray [40] se sont servis du sérum agglutinant, Behring [10] du sérum antitoxique, Todd, White et Ashby [184] du sérum hémolytique, Culberston [29 bis] de sérum précipitant. Ces méthodes ne sont pas sans reproches. Sans parler de la fixation possible de ces substances dans les tissus de l'organisme, cause d'erreur à laquelle les différents auteurs ont essayé de remédier, l'emploi d'anticoagulant pour la séparation du plasma entraîne des erreurs considérables. Le plasma, dilué par l'action de l'anticoagulant, renferme une quantité du test injecté inférieure à la réalité, et de ce fait le volume du plasma calculé est trop fort. On n'élimine pas non plus cette cause d'erreur en travaillant sur le sérum, car premièrement, l'eau globulaire, comme nous l'avons vu, dilue le sérum au moment de la coagulation, et deuxièmement la détermination du volume du plasma par rapport à celui des globules rouges à l'aide de l'hématocrite, oblige à additionner le sang d'anticoagulant. Dès lors, le volume du plasma trouvé à l'hématocrite ne correspond pas au volume du sérum, et l'on voit quelle répercussion cette pratique peut avoir sur le calcul du volume du sang total.

Cutting et Cutter [31] déterminent le volume total du sang par perfusion en utilisant, pour les mesures du volume plas-

matique à l'hématocrite, le sang additionné d'une solution saturée de citrate. Le volume du plasma ainsi calculé par rapport à la surface totale du corps, est loin d'être correct.

Powers, Bowie et Howard [153] essaient de mesurer le volume total du sang, ceux du plasma et des globules rouges chez le chien. Pour cela, ils utilisent la méthode des colorants vitaux. Pour les mesures à l'hématocrite et pour les dosages colorimétriques, ils recueillent le sang sur du citrate de sodium sec à raison de 3 gr. 6 par litre de sang. Ils trouvent le rapport du poids du sang total, à celui de l'animal égal à 11,91 p. 100. En travaillant aussi sur le chien, Harris [78] trouve, pour ce rapport, une valeur de 7,6 p. 100. L'anticoagulant employé par cet auteur était l'oxalate en poudre. Ce n'est pas parce qu'il a tenu compte de l'action diluante de l'oxalate qu'Harris a trouvé un rapport plus faible que celui des auteurs précédents, mais par suite de l'introduction d'une correction portant sur le fait qu'une partie du colorant passe dans la lymphe et les tissus ou s'élimine par l'urine.

En réalité, le rapport du volume du sang total au poids du corps serait encore plus faible si les auteurs avaient pris en considération l'action des anticoagulants.

#### IV. — DOSAGE DE LA FIBRINE.

Nous ne parlerons pas des méthodes de dosage anciennes qui ont été reconnues peu satisfaisantes, mais nous examinerons seulement les plus récentes. Presque toutes sont basées sur la recalcification du plasma provenant du sang préalablement décalcifié. Etant donné la petite quantité de fibrine contenue dans le sang, l'erreur commise est trop faible pour que les auteurs aient perçu l'influence des anticoagulants.

Cullen et Van Slyke [30] utilisent comme décalcifiant l'oxalate de potassium en poudre à raison de 5 grammes p. 1.000. Wu se sert du même sel, mais à la dose de 2 à 6 grammes p. 1.000. Avec ces méthodes, une première cause d'erreur est due à l'utilisation du décalcifiant en poudre et cette erreur est plus grande que par le procédé de Foster et Whipple [53] ou celui de Schultz et ses collaborateurs [169].

qui emploient l'oxalate en solution de 1 à 2 p. 100 et qui, par conséquent, modifient moins le volume globulaire.

Une seconde cause d'erreur provient du procédé d'isolement de la fibrine. Pour cette opération, une quantité déterminée de plasma est introduite dans une solution contenant un excès de sels de calcium. La fibrine précipitée est séparée soit par centrifugation, soit par expression du culot, soit enfin par enroulement de la fibrine sur une baguette de verre. La fibrine est ensuite rincée à l'eau salée et évaluée par pesée directe ou par dosage de l'azote.

Cette méthode manque de précision car on n'est pas sûr d'avoir précipité toute la fibrine, ni de ne pas avoir apporté d'autres protéides adsorbés sur celle-ci. Wu [498] d'une part, Jones et Smith [99] d'autre part, pour améliorer le rendement en fibrine ajoutent de la céphaline qui favorise la coagulation de cette substance. Ces deux derniers auteurs indiquent que la quantité de fibrine précipitée diffère avec le pH du milieu.

Starlinger [480], dans deux travaux très importants, étudie en détail les différentes méthodes de dosage de la fibrine. D'après ce savant, les dosages basés sur le principe de la recalcification du sang oxalaté comme ceux de Cellen et Van Slyke [30], de Gram [62], de Foster et Whipple [53], de Howe [85], de Lester [114], de Leendertz et Gromelsky [110], de Pfeiffer et Koster [144], de Porgès et Spiro [152], n'indiquent que la teneur du plasma en « fibrine saline » qui n'est pas identique à celle que l'on peut obtenir par coagulation spontanée du sang.

Une autre méthode consiste à se servir du procédé peu correct de comparaison entre le plasma et le sérum d'un même sang. En effet, Starlinger a vu que la concentration en protéides du sérum diffère suivant qu'il provient du sang ou du plasma. D'après lui, la meilleure façon de doser la fibrine est la méthode réfractométrique : celle-ci consiste à comparer au réfractomètre le plasma additionné d'anticogulant après séparation des globules rouges et le sérum provenant de ce plasma. La différence trouvée indique la quantité de fibrine contenue dans le plasma. Guillaumin [66], de même, signale

qu'il est impossible de doser la fibrine par différence entre le sérum et le plasma salifié.

D'après tout ce que nous savons de l'action des anticoagulants, il ressort que la meilleure méthode de dosage de la fibrine consiste à mesurer la teneur relative en protéides du plasma et du sérum provenant de ce plasma, sans se servir d'anticoagulants.

#### V. — RAPPORT ENTRE LA SÉDIMENTATION GLOBULAIRE ET LA TENEUR DU SANG EN DIVERS PROTÉIDES.

Ordinairement, on mesure la vitesse de sédimentation des globules rouges sur le sang citraté, à 3 ou 4 p. 1.000.

Nous trouvons une observation intéressante dans le travail de Ströni [181] qui compare la vitesse de sédimentation des globules dans le sang hépariné et le sang citraté d'un même individu. Cet auteur trouve une vitesse de sédimentation plus rapide dans le sang citraté et il en conclut que l'héparine doit altérer les protéides plasmatiques. Il nous semble beaucoup plus logique de considérer que la vitesse de sédimentation est fonction de la viscosité différente du plasma citraté et du plasma hépariné, ce dernier, moins dilué que le premier, jouissant d'une viscosité plus grande.

Nombreux sont les auteurs qui ont cherché un rapport entre les divers protéides plasmatiques et la vitesse de sédimentation globulaire. D'après les uns, dont Snapper [175], ce phénomène est régi par la fraction globulinique, y compris le fibrinogène. Au contraire, Reiche et Fretwurst [157] ne trouvent aucun rapport entre la vitesse de sédimentation et la teneur du plasma en divers protéides. Leurs dosages ont été faits sur le sang fluoré sans indication de titre et nous savons que cet anticoagulant donne les erreurs les plus considérables ; notons encore que les doses de fluorure ne sont pas indiquées et que si elles n'ont pas été les mêmes à chaque détermination, il faut vraiment accueillir ces résultats avec réserve.

Swedin [183], qui opère sur le sang additionné d'une solution hypertonique de citrate, ne tient pas plus compte de l'action du sel employé sur le dosage des protéides.

## VI. — ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES ENTRE LE PLASMA ET LES GLOBULES ROUGES.

Nombreux sont les auteurs qui se sont préoccupés de la répartition, entre le plasma et les globules rouges, de différentes substances, soit qu'elles existent normalement dans le sang, soit qu'on les y ajoute. Le plus grand nombre de travaux sur ce sujet ont été faits sur le sang additionné d'anticoagulants. Le problème est ici plus complexe que pour les protéides, substances non diffusibles, car, outre l'eau, plusieurs corps peuvent passer des globules rouges dans le plasma et *vice versa*. Pour les corps très facilement diffusibles tels que l'urée qui, comme nous l'avons vu, ne modifie que peu ou pas le volume globulaire, l'action diluante de l'anticoagulant influe peu sur la concentration plasmatique de ces corps. Cependant si l'on calcule le rapport de l'urée globulaire et de l'urée plasmatique, ce rapport sera faussé par diminution du volume globulaire due à l'anticoagulant.

**GLUCOSE.** — Folin [49], pour l'étude de la répartition du glucose dans le sang, conseille d'utiliser l'oxalate de potassium ou de lithium. De même, Benedict et Behre [11, 12] prennent l'oxalate de sodium en poudre.

Le travail d'Olmsted [141], où l'on trouve des conclusions surprenantes, est un type de ces travaux où l'interprétation des résultats faussés par l'action des anticoagulants, donne lieu à des erreurs manifestes. L'auteur procède de la manière suivante : un premier dosage du glucose est pratiqué sur le sang total et sur le plasma provenant de ce sang par centrifugation rapide. Le volume globulaire est déterminé à l'hématocrite sur le sang oxalaté, sans indication de titre. Cette mesure n'est faite qu'une fois pour toutes et cependant l'auteur indique qu'il trouve le même volume globulaire pour le sang frais et pour le sang oxalaté, ce qui est assurément erroné. Le volume plasmatique du sang frais est de beaucoup inférieur au volume plasmatique du sang oxalaté. La teneur en glucose plasmatique du sang frais calculée sur les données

de cette expérience est beaucoup plus forte, ce qui explique qu'en soustrayant cette valeur de la teneur en glucose du sang total, il n'en reste plus pour les globules. Ensuite, quand l'auteur dose le sang oxalaté dont le volume globulaire est plus ou moins correctement évalué, le glucose « réapparaît » dans les globules. L'auteur explique ce phénomène en disant que l'oxalate modifie la perméabilité de la paroi globulaire vis-à-vis du glucose, conclusions qui nous paraissent mal fondées.

Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que Klinghoffer [103], en répétant les expériences d'Olmsted, n'ait pas pu en confirmer les résultats. La raison de cette divergence est simple, elle résulte de ce que Klinghoffer a pris soin de mesurer le volume globulaire pour chaque dosage.

Le rapport glucose globulaire/glucose plasmatique varie suivant les auteurs. Folin et Svedberg [51] et Folin et Andreen l'estiment égal, chez l'homme normal, à 0,6, Somogui [176, 177], Power et Ege à 0,7. Ces auteurs ont travaillé sur le sang additionné d'anticoagulants salins dont Ege en 1920 a fait ressortir l'influence sur les dosages du glucose. Le rapport devient plus élevé quand on dose le sang hépariné, par conséquent avec moins d'erreurs qu'avec les sels anticoagulants. Par ce procédé, Tremble et Maddock [187], Spannuth et Power [178] trouvent le rapport glucose globulaire/glucose plasmatique à 0,84. MacKay [121] en 1926 arrive sensiblement aux mêmes chiffres. En rapportant le glucose trouvé dans les deux phases sanguines à l'eau qui y est respectivement contenue, MacKay trouve que la concentration de ce corps est la même dans l'eau globulaire et dans l'eau plasmatique. La répartition du glucose entre les deux phases se trouve donc régie par la simple diffusion dans l'eau à travers la paroi globulaire. Klinghoffer [103] d'une part, Neuwirth [139] d'autre part, arrivent aux mêmes conclusions. D'après ces travaux, le rapport des concentrations du glucose dans l'eau globulaire et dans l'eau plasmatique est égal à 1 ou en est très près. Nous ne savons que très peu de chose sur la vitesse de diffusion du glucose à travers la membrane globulaire et sur la rapidité avec laquelle s'établit l'équilibre

entre les globules et le plasma, quand survient un changement brusque de la concentration en glucose dans une des deux phases. Il importe donc en clinique d'éviter pour le dosage du glucose plasmatique ou globulaire l'emploi des anticoagulants. Pour étudier la répartition de ce corps, les dosages faits sur le sang des diabétiques additionné des sels anticoagulants, sont sujets à critique. Nous devons reconnaître que l'utilisation de plus en plus fréquente de l'héparine pour ce dosage, comme l'ont fait Brull [23], Power et Peterson [154], élimine en grande partie les causes d'erreur.

**RÉPARTITION DES CHLORURES ENTRE LES GLOBULES ET LE PLASMA.** — Elle a fait l'objet d'innombrables travaux. Nous possédons toute une série d'observations au sujet de l'action des anticoagulants sur la répartition du chlore. Eisenman [44] en 1927, remarque que l'oxalate modifie la répartition des chlorures dans le sang, et que le plasma du sang oxalaté est ordinairement plus pauvre en chlorures que le sérum du sang défibriné. Il propose donc de toujours travailler sur le sang défibriné.

Guillaumin [66] en 1930, observe aussi que les anticoagulants salins agissent par dilution du plasma et que chacun d'eux possède une action spécifique. Avec le citrate tribasique, le chlore va vers les globules, avec le fluorure et l'oxalate il suit le chemin inverse. L'auteur conseille d'utiliser l'hirudine ou à défaut des doses minima d'anticoagulants. Laudat a fait les mêmes constatations. Les observations de Guillaumin sur le citrate ne sont pas confirmées par Raszeja et Slavinsky [156] qui ne sont pas arrivés à constater le déplacement du chlore dans le sang citraté. Les deux auteurs polonais notent simplement une rétention du chlore par les globules dans le sang citraté ou additionné de doses faibles de chlorure de sodium. Par contre, dans le sang oxalaté, fluoré, ou mélangé à des doses plus fortes de chlorure de sodium, le passage du chlore entre les globules et le plasma se ferait librement.

Blitstein [16] a confirmé les observations d'Eisenman pour l'oxalate. D'après lui, le fluorure, le citrate et aussi le sulfate

de zinc agissent de la même manière. Toutes ces substances ajoutées au sang diminuent le taux des chlorures plasmatiques par dilution du plasma. L'auteur conseille d'utiliser pour le dosage de chlorure l'héparine, l'hirudine ou le liquide qui, d'après lui, n'altéreraient pas le taux des chlorures plasmatiques. Cela n'est probablement pas tout à fait exact, car, nous l'avons vu pour les protéides, ces derniers anticoagulants faussent aussi les résultats mais à un moindre degré et quand on opère sur de faibles quantités de substances, il devient difficile de reconnaître l'erreur.

Malgré la publication de ces données précises sur l'influence des anticoagulants, on pratique les dosages de chlorures sanguins en se servant de l'oxalate, souvent sans en indiquer le taux. Wu [199], dans un travail important où il décrit plusieurs méthodes de dosage, indique que pour l'étude de la répartition des diverses substances entre les globules et le plasma, il faut utiliser le plasma du sang oxalaté, mais il n'indique point le taux à employer. D'après lui, le dosage pratiqué sur le plasma a plus de valeur au point de vue clinique que s'il l'est sur le sérum. Cette affirmation nous paraît excessive quand on utilise l'oxalate en poudre.

Tout ce que nous avons dit des chlorures s'applique, avec quelques modifications, aux autres constituants sanguins. La répartition de l'acide urique de l'azote peptidique et en général de l'azote non protéidique, s'étudie fréquemment sur le sang salifié. Comme on pouvait s'y attendre, les résultats de ces travaux sont rarement concordants. Wu [199], Folin et Berglund [50], Folin et Svedberg [51], de Martens [131] ne donnent pas d'indications sur les doses d'anticoagulants utilisées. Pourtant dans ce groupe de corps entrent des substances à poids moléculaire élevé qui ne doivent pas être facilement diffusibles. De même, Lemeland et Deletang se servent [113], pour l'étude de glutathion dans les globules et le plasma, de sang fluoré, ce qui fausse notablement les résultats.

*Les anticoagulants dans le dosage du phosphore* amènent encore plus de troubles et provoquent des conclusions encore plus contradictoires. L'addition d'oxalate au sang n'altère

pas la quantité de phosphore dosable d'après Barrenscheen, Doleschall et Popper [6]. Pour Lawaczeck [109], la défibrination amène des perturbations importantes, contrairement à Barrenscheen, Doleschall et Popper. Tolstoï [185] trouve chez l'homme le taux de phosphore inorganique très voisin, que ce soit dans le plasma du sang oxalaté ou dans le sérum séparé trois heures après coagulation du sang. Buell observe une concordance assez bonne chez le chien entre les chiffres obtenus avec le plasma du sang non traité par les anticoagulants et avec le plasma du sang citraté, concordance qui fait défaut quand il emploie l'oxalate. Gaebler [56] n'observe pas davantage cette concordance, soit qu'il emploie l'oxalate, le fluorure ou le citrate et il l'explique par l'action diluante des anticoagulants.

Blitstein [16] n'obtient de bons résultats pour le dosage du phosphore inorganique que sur le plasma du sang liquoïdé. Tous les autres anticoagulants, oxalate, fluorure, citrate, héparine et hirudine fausseraient les résultats pour des raisons différentes.

Il est à remarquer que le dosage du phosphore se fait très souvent par les méthodes colorimétriques de Benedict et Theis [13], de Fiske et Subarrow [48], etc... Certains auteurs pensent que l'action des anticoagulants ne permet qu'un dosage très relatif par ce procédé en raison de l'inhibition de la réaction colorée qu'ils entraînent. Pour certains autres, cette inhibition ne se produit qu'avec des doses d'anticoagulants salins de beaucoup supérieures à celle qu'on utilise couramment.

Généralement, *le dosage de calcium* se fait simultanément avec celui du phosphore pour déterminer le rapport calcium/phosphore qui joue un rôle important dans le rachitisme. Ce que nous avons dit à propos du phosphore peut être répété pour le calcium, d'autant plus que ce dernier cation paraît peu diffusible à travers la paroi globulaire. Haag et Jones [68] ont pratiqué des dosages de calcium et de phosphore sur le bétail. Ils recueillent le sang dans une solution saturée de citrate de soude. D'autres, comme Robinson et Huffman [161], prennent des précautions excessives pour ne pas provoquer

de stases veineuses, pour empêcher le départ de CO<sub>2</sub> en recueillant le sang sous huile de paraffine, tout cela pour éviter de modifier la répartition des ions, et ils ajoutent le citrate de lithium en poudre qui fausse les résultats beaucoup plus que ne pourrait le faire la stase veineuse ou la perte de CO<sub>2</sub>.

**MAGNÉSIUM.** — Eveleth [45] a étudié la répartition du magnésium entre le plasma et les globules dans le sang citraté à 3 p. 1.000. Dans ces conditions, la perturbation apportée par l'anticoagulant est assez faible ; il trouve, d'une façon générale, que les cellules rouges sont plus riches en magnésium que le plasma, sauf chez les veaux non sevrés. Ces résultats sont d'accord avec ceux d'Abderhalden [1], de Greenberg et ses collaborateurs [64, 65], de Green et Maskill. Dans tous ces travaux, les auteurs ont travaillé sur le plasma rendu incoagulable par divers sels et évidemment, l'eau s'est déplacée des globules vers le plasma. Si le magnésium se trouve sous forme peu diffusible dans les cellules, il est clair que les chiffres obtenus sont trop bas pour le plasma et au contraire trop élevés pour les globules. Donc, en réalité, la différence doit être moins grande que celle qui est indiquée par les auteurs.

Greenberg, Lucia, MacKay et Tufts [65] trouvent pour le magnésium globulaire des valeurs plus fortes que les auteurs précités. Malheureusement, il est impossible de comparer leurs résultats avec ceux des autres, car ils n'indiquent pas la méthode de préparation du plasma sanguin. Greenberg et MacKay [64] donnent des chiffres sensiblement comparables pour le plasma et pour le sérum. Ils indiquent, de plus, que l'action de l'oxalate ne modifie pas les résultats, mais il ajoute celui-ci au sérum séparé du caillot, ce qui, dans ce cas, est de toute évidence. Travaillant aussi sur le plasma du sang oxalaté sans comparer les résultats obtenus avec ceux que pourrait donner du plasma non additionné d'anticoagulant, ils ne peuvent naturellement pas reconnaître l'action diluante de ce sel.

\*  
\* \*

Les quelques exemples que nous apportons indiquent que la question des anticoagulants n'a attiré que peu ou pas l'attention des travailleurs et que, par suite, les résultats obtenus sur le sang additionné de fortes doses salines doivent être accueillis avec circonspection.

Cependant, depuis quelques années ce problème commence à être de plus en plus étudié. L'apparition récente de nouveaux anticoagulants tels que l'héparine permet heureusement d'éviter les erreurs grossières qu'entraînent constamment les anticoagulants salins. Il est regrettable que cet excellent anticoagulant ne convienne pas pour certains dosages, notamment, comme l'indique Fischer, pour la séparation des différentes fractions protéïdiques.

### Conclusions.

1° Le plasma du sang additionné de divers anticoagulants en poudre, oxalate, citrate, fluorure, héparine, liquoïde, hirudine, présente une diminution de protéides par rapport au plasma obtenu par centrifugation du sang non traité.

2° Le sang humain et le sang de divers animaux : lapin, mouton, poule, répondent sensiblement de la même façon.

3° L'intensité de la diminution observée est en rapport avec la quantité de substance utilisée. Il existe de légères variations suivant l'espèce et dans une même espèce entre les individus.

4° Les anticoagulants en solution hypertonique agissent de même. L'héparine, anticoagulant très puissant, qui, utilisé à des doses très faibles en solution, n'amène pas une diminution appréciable des protéides plasmatiques.

5° Les autres constituants du sang tels que le glucose accusent aussi, dans le sang traité, une diminution du même ordre de grandeur que celle des protéides.

6° Cette diminution, sauf pour le liquoïde, ne se produit qu'en présence des globules rouges. Le taux des protéides du

plasma additionné d'anticoagulant après soustraction des globules, reste constant

Le plasma peut être remplacé par le sérum et les globules rouges par des levures, sans que les résultats changent.

7° Cette diminution des protéides observée dans le plasma du sang traité, n'est pas due à une précipitation des protéides par l'anticoagulant, sauf pour le liquoïde, mais à la dilution du plasma par l'eau venue des globules rouges.

8° C'est la concentration moléculaire qui régit la répartition d'eau entre les globules et le plasma. Quand on augmente la concentration moléculaire du plasma, l'eau se dirige des globules rouges vers le plasma et les protéides comme les autres constituants du plasma se trouvent dilués. Quand, au contraire, on diminue la concentration moléculaire du plasma, le phénomène inverse se produit, l'eau passe du plasma vers les globules et le plasma se concentre.

9° L'addition au sang d'un anticoagulant en poudre ou en solution hypertonique provoque la diminution du volume globulaire. Cette diminution est due au départ d'eau des globules.

10° La quantité de protéides dans un volume déterminé de sang reste constante quand on ajoute un anticoagulant en solution ou en poudre. Le volume plasmatique augmentant, on comprend qu'il y ait une diminution apparente des protéides quand on dose ceux-ci sur une quantité déterminée dans le plasma. Mais on peut ramener par des calculs les résultats à une exactitude assez satisfaisante, en tenant compte du volume globulaire et du taux apparent des protéides plasmatiques. Cela est aussi exact pour d'autres constituants sanguins peu diffusibles.

11° La finesse de la paroi globulaire facilite le phénomène d'osmose entre les globules rouges et le plasma additionné de diverses substances, et l'équilibre s'établit très rapidement, en quelques minutes au plus. Aussi les globules rouges jouent un rôle important dans le maintien de la concentration moléculaire du sang.

12° L'étude de la dilution des constituants plasmatiques après addition au sang de différentes substances, permet de

vérifier indirectement la perméabilité de la paroi globulaire aux différents ions ou aux diverses molécules.

13° La perméabilité globulaire est régie par la concentration en ions hydrogène. Elle croît avec l'acidification du milieu, passe par un minimum au voisinage de pH 8,3 et s'élève lentement en milieux plus alcalins. Certains corps tels que l'urée, traversent facilement la paroi globulaire indépendamment du pH du milieu.

14° Au point de vue pratique, il ressort qu'il y a lieu d'appliquer les règles suivantes au dosage des protéides :

a) **TAUX RÉEL DES PROTÉIDES DANS LE PLASMA.** — Il ne peut être déterminé que sur le plasma frais obtenu par centrifugation rapide d'un sang qui n'est additionné d'aucune substance ou avec une très légère erreur sur le plasma du sang additionné d'héparine en solution de 0,5 à 2,5 p. 100 à raison de 100 à 150 milligrammes par litre.

b) **TAUX DES PROTÉIDES PLASMATIQUES DANS LE SANG TOTAL.** — Les dosages pratiqués sur le plasma du sang additionné d'anticoagulants en poudre ou en solution, ne peuvent être calculés que d'après le volume du sang total en raison de la dilution plasmatique produite par l'exosmose globulaire. Pour cela, il faut déterminer le volume globulaire. Quels que soient l'anticoagulant et la forme sous laquelle ce dernier a été utilisé, on trouve alors toujours pour un même sang, des valeurs très voisines.

15° Le taux total des protéides reste constant dans le sérum séparé du caillot de deux à vingt-quatre heures après la coagulation du sang.

16° Le sérum provenant du sang total est plus pauvre en protéides que le sérum obtenu par coagulation du plasma du même sang.

17° La diminution de la concentration en protéides du sérum par rapport au plasma reconnaît deux causes :

a) L'élimination de la fibrine.

b) La dilution du sérum par l'eau globulaire.

18° C'est le départ de l'acide carbonique du sang qui régit

le passage d'eau globulaire dans le milieu environnant au moment de la coagulation.

19° On peut doser la fibrine avec précision par différence entre le plasma séparé des globules par simple centrifugation et le sérum provenant de ce même plasma.

20° Les résultats des dosages faits soit sur les globules, soit sur le plasma provenant du sang additionné de fortes doses d'anticoagulants salins, doivent être accueillis avec beaucoup de circonspection. Le chapitre de la répartition de différents corps entre le plasma et les globules est à reviser.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABBERHALDEN (E.). *Zeitschr. physiol. Chem.*, **25**, 1898, p. 65.
- [2] ARTHUS (M.) et PAGÈS (C.). *Arch. de Physiol.*, 1890, p. 739.
- [3] ARTHUS (M.). *La coagulation du sang*. G. Carré et G. Naud, édit., Paris, 1897.
- [4] ASHBY (W.). *Amer. Journ. Physiol.*, **68**, 1924, p. 585 et 611.
- [5] BARNETT (C. W.), JONES (R. B.) et COHN (R. B.). *Journ. Exp. Med.*, **55**, 1932, p. 683.
- [6] BARRENSCHEEN (H. K.), DOLESCHALL (F.) et POPPER (L.). *Biochem. Zeitschr.*, **177**, 1926, p. 39.
- [7] BAYLISS (L. E.) et FEE (A. R.). *Journ. of Physiol.*, **70**, 1930, p. 60.
- [8] BELLIS (C. J.) et SCOTT (F. H.). *Proc. Soc. Exer. Biol. and Med.*, **29**, 1932, p. 1105.
- [9] BELLIS (C. J.) et SCOTT (F. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **111**, 1935, p. 17.
- [10] BEHRING (E.). *Münch. med. Wochenschr.*, **58**, 1911, p. 655.
- [11] BENEDICT (S. R.). *Journ. Biol. Chem.*, **92**, 1931, p. 141.
- [12] BENEDICT (S. R.). *Journ. Biol. Chem.*, **92**, 1931, p. 161.
- [13] BENEDICT (S. R.) et THEIS (R. C.). *Journ. Biol. Chem.*, **61**, 1924, p. 63.
- [14] BERTRAND (G.). *C. R. du Lab. de Carlsberg. Sér. Chim.*, **22**, 1938, p. 67.
- [15] BING (J.). *Acta Med. Scand.*, **86**, 1935, p. 367.
- [16] BLITSTEIN (I.). *Revue Belge des Sciences Méd.*, **7**, 1935, p. 69.
- [17] BLIX. *Biochem. Zeitschr.*, **74**, 1916, p. 302.
- [18] BODANG (A.). *Arch. experim. Path. u. Pharmak.*, **52**, 1905, p. 242.
- [19] BORCHART (W.). *Arch. f. Schiffs. und Trop. Hyg.*, **34**, 1930, p. 327.
- [20] BORDET (J.) et GENGOU. *Annales de l'Institut Pasteur*, **45**, 1901, p. 129.
- [21] BRODIN (P.), RICHET (C.) et SAINT-GIRONS (F.). *Journ. de Physiol. et de Path. Génér.*, **18**, 1919-20, p. 8.
- [22] BRUGER (M.) et POINDEXTER (C. A.). *Journ. Biol. Chem.*, **101**, 1933, p. 21.
- [23] BRULL (L.). *Arch. Intern. Physiol.*, **32**, 1930, p. 138.
- [24] BUELL (M. V.). *Journ. Biol. Chem.*, **56**, 1923, p. 97.

- [25] CAPPS. Cité d'après Ponder et Saslow.
- [26] CHERBULIEZ (A.). *Ann. de Physiol. et de Physicochim. biol.*, **1**, 1925, p. 25.
- [27] CHRISTENSEN (J.) et WARBURG (E. J.). *Acta med. Scand.*, **70**, 1929, p. 286.
- [28] COLLIP (J.-B.). *Journ. Biol. Chem.*, **42**, 1920, p. 227.
- [29] CONKLIN (R. E.). *Amer. Journ. Physiol.*, **95**, 1930, p. 79, 91 et 98.
- [29 bis] CULBERTSON (J. T.). *Amer. Journ. Physiol.*, **107**, 1934, p. 120.
- [30] CULLEN (G. F.) et VAN SLYKE (D. D.). *Journ. Biol. Chem.*, **41**, 1920, p. 587.
- [31] CUTTING (W. C.) et CUTTER (R. D.). *Amer. Journ. Physiol.*, **113**, 1935, p. 150 et **114**, p. 204.
- [32] DAVIS (J. E.) et BREWER (N.). *Amer. Journ. Physiol.*, **113**, 1935, p. 586.
- [33] DAVSON (H.) et PONDER (E.). *Biochem. Journ.*, **32**, 1938, p. 756.
- [34] DAVSON (H.). *Journ. Cellular and Comp. Physiol.*, **10**, 1937, p. 247.
- [35] DAVSON (H.). *Biochem. Journ.*, **28**, 1934, p. 676.
- [36] DAVSON (H.). *Biochem. Journ.*, **30**, 1936, p. 391.
- [37] DELEZENNE. *C. R. Soc. Biol.*, 1896, p. 782; 1897, p. 462 et *Arch. de Physiol.*, 1897.
- [38] DENIS (W.) et MEYSENBERG (L.). *Journ. Biol. Chem.*, **71**, 1926, p. 587.
- [39] DRESEL (K.) et LEITNER (Z.). *Zeitschr. klin. Med.*, **3**, 1929, p. 394.
- [40] DREYER (G.) et RAY (W.). *Journ. Path. and Bact.*, **13**, 1909, p. 344, et **17**, 1912, p. 143.
- [41] EGE (R.). *Biochem. Zeitschr.*, **115**, 1921, p. 88; **130**, 1922, p. 99, et **134**, 1923, p. 234. *Biochem. Journ.*, **21**, 1927, p. 967. *Amer. Journ. Physiol.*, **72**, 1925, p. 76.
- [42] EGE (R.). *Biochem. Zeitschr.*, **3**, 1920, p. 189.
- [43] EGE (R.) et ROCHE (J.). *Skand. Arch. Physiol.*, **59**, 1930 p. 75.
- [44] EISENMAN (A. J.). *Journ. Biol. Chem.*, **71**, 1926, p. 587.
- [45] EVELETH (D. F.). *Journ. Biol. Chem.*, **119**, 1937, p. 289.
- [46] FALTA et RICHTER-QUITTNER (M.). *Biochem. Zeitschr.*, **114**, 1921, p. 144.
- [47] FELDMANN (T. N.) et ULANOVSJAJA. *Acta Med. Scand.*, **87**, 1935, p. 65.
- [48] FISKE (C. H.) et SUBBAROW (Y.). *Journ. Biol. Chem.*, **66**, 1925, p. 375.
- [49] FOLIN (O.). *Journ. Biol. Chem.*, **77**, 1928, p. 421 ; **81**, 1929, p. 231 ; **83**, p. 115; **82**, p. 83; **86**, 1930, p. 173 et 179.
- [50] FOLIN (O.) et BERGLUND (H.). *Journ. Biol. Chem.*, **51**, 1922, p. 395.
- [51] FOLIN (O.) et SVEDBERG (A.). *Journ. Biol. Chem.*, **70**, 1926, p. 421.
- [52] FONTÈS (G.) et THIVOLLE (L.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **9**, 1927, p. 353. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 1929, p. 1196 et 1198.
- [53] FOSTER (D. P.) et WHIPPLE (G. H.). *Amer. Journ. Physiol.*, **58**, 1922, p. 365, 379 et 407.
- [54] FREDERICIA (L. S.). *Journ. Biol. Chem.*, **42**, 1920, p. 245.
- [55] FREUD. Cité d'après Gilbert et Weinberg.
- [56] GAEBLER (O. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **99**, 1932, p. 99.
- [57] GARDNER (J. A.), GAINSBOROUGH (H.) et MURRAY (R.). *Biochem. Journ.*, **32**, 1938, p. 1457.

- [58] GELLIHORN (E.) et RÉGNIER (J.). *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*. Masson, édit., Paris, 1936.
- [59] GETTLER (A. O.) et BAKER (W.). *Journ. Biol. Chem.*, **25**, 1916, p. 211.
- [60] GILBERT (A.) et WEINBERG (M.). *Traité du Sang*. Baillière et Fils, édit., Paris, 1910.
- [61] GOUGH (A.). *Biochem. Journ.*, **18**, 1923, p. 202.
- [62] GRAM (H. C.). *Journ. Biol. Chem.*, **44**, 1921, p. 297.
- [63] GREEN. *Journ. of Physiol.*, **8**, 1888, p. 354.
- [64] GREENBERG (D. M.) et MACKAY (M. A.). *Journ. Biol. Chem.*, **96**, 1932, p. 419.
- [65] GREENBERG (D. M.), LUCIA (S. P.), MACKAY (M. A.) et TUFTS (E. V.). *Journ. Biol. Chem.*, **100**, 1933, p. 139.
- [66] GUILLAUMIN (Ch. O.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **12**, 1930, p. 491.
- [67] GÜRBER. *Jahresber. Forschr. Thierchem.*, **25**, 1895, p. 165.
- [68] HAAG (J. R.) et JONES (J. R.). *Journ. Biol. Chem.*, **110**, 1935, p. 439.
- [69] HALDANE (J. S.) et PRIESTLEY (J. G.). *Journ. of Physiol.*, **50**, 1916, p. 297.
- [70] HALVERSON (J. O.), MOHLER (H. K.) et BERGEIM (O.). *Journ. Biol. Chem.*, **32**, 1917, p. 171.
- [71] HAMBURGER (H. J.). *Arch. f. Physiol.*, 1893, Suppl., p. 153.
- [72] HAMBURGER (H. J.). *Arch. Anat. u. Physiol.*, 1892, p. 513 et 1898, p. 317.
- [73] HAMBURGER (H. J.). *Biochem. Zeitschr.*, **86**, 1918, p. 309.
- [74] HAMBURGER (H. J.) et BUBANOVIC. *Arch. Inter. Physiol.*, **1**, 1910, p. 10.
- [75] HAMBURGER (H. J.). *Wien. Med. Wochenschr.*, **66**, 1916, p. 519 et 575.
- [76] HAMMERSTEN (O.). *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, **22**, 1876, p. 333 et *A. g. P.*, **14**, 1876, p. 211.
- [77] HAMPSON et MAIZELS. *Journ. of Physiol.*, **62**, 1927-28, p. 16.
- [78] HARRIS (D. T.). *Brit. Journ. Exper. Path.*, **1**, 1920, p. 142.
- [79] HASTINGS (A. B.) et SENDROY (J.). *Journ. Biol. Chem.*, **76**, 1928, p. 565.
- [80] HASTINGS (A. B.) et VAN DYKE (H. B.). *Journ. Biol. Chem.*, **92**, 1931, p. 13.
- [81] HAYCRAFT (J. B.). *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak.*, **18**, 1884, p. 209.
- [82] HEILMEYER (L.). *Biochem. Zeitschr.*, **242**, 1929, p. 430.
- [83] HENDERSON (L. J.). *Le Sang*. Edit. « Presses Universitaires », Paris, 1931.
- [84] HEMINGWAY (A.), COLLINS (D. A.) et BERNHART (F.). *Amer. Journ. Physiol.*, **117**, 1936, p. 102.
- [85] HOWE (P. E.). *Physiol. Rev.*, **5**, 1925, p. 439.
- [86] HOWELL (W.). *Amer. Journ. Physiol.*, **63**, 1922-23, p. 434 et **71**, 1924-25, p. 553.
- [87] HEWSON. Cité d'après le *Dictionnaire de Physiologie* de C. Richet. F. Alcan, édit., Paris, 1898.
- [88] HÖBER (R.). *Journ. Cell. and Cop. Physiol.*, **7**, 1936, p. 367.

- [89] HÖGLER (F.) et THOMANN (A.). *Biochem. Zeitschr.*, **209**, 1929, p. 1.
- [90] HOLMAN (L.), MAHONEY (E. B.) et WHIPPLE (G. H.). *Journ. Exper. Med.*, **59**, 1934, p. 251.
- [91] HOOPER (C. W.), SMITH (H. P.), BELT (A. E.) et WHIPPLE (G. H.). *Amer. Journ. Physiol.*, **51**, 1920, p. 205.
- [92] JACOBS (M. H.). *Journ. Cell. and Comp. Physiol.*, **3**, 1933, p. 29.
- [93] JACOBS (M. H.) et PARPART (A. K.). *Biol. Bull.*, **65**, 1933, 512.
- [94] JACOBS (M. H.), GLASSMANN (H. N.) et PARPART (A. K.). *Journ. Cell. and Comp. Physiol.*, **7**, 1935, p. 197.
- [95] JACOBS (M. H.). *Journ. Cell. and Comp. Physiol.*, **4**, 1934, p. 161.
- [96] JACOBS (M. H.). *Biol. Bull.*, **67**, 1934, p. 325.
- [97] JACOBS (M. H.) et PARPART (A. K.). *Biol. Bull.*, **63**, 1932, p. 224.
- [98] JENKINS (C. E. A.). *Brit. Journ. Exper. Path.*, **13**, 1932, p. 127.
- [99] JONES (T. B.) et SMITH (P. H.). *Amer. Physiol.*, **94**, 1930, p. 144.
- [100] KEITH, ROWNTREE et GERAGHTY. *Arch. Inter. Med.*, **61**, 1916, p. 547.
- [101] KERR. *Journ. Biol. Chem.*, **85**, 1929, p. 47.
- [102] KERR (W. J.), HURWITZ (S. H.) et WHIPPLE (G. H.). *Amer. Journ. Physiol.*, **47**, 1918, p. 370.
- [103] KLINGHOFFER (K. A.). *Amer. Journ. Physiol.*, **118**, 1937, p. 431.
- [104] KÖPPE. *Pflüger Arch.*, **107**, 1905, p. 86.
- [105] KREVISKY (C.). *Biochem. Journ.*, **24**, 1930, p. 815.
- [106] KYLIN (E.). *Acta Med. Scand.*, **83**, 1934, p. 347.
- [107] KYLIN (E.) et KRISTENSON. *Acta Med. Scand.*, **83**, 1934, p. 273.
- [108] KYLIN (E.). *Acta Med. Scand.*, **84**, 1934, p. 73.
- [109] LAWACZECK (H.). *Biochem. Zeitschr.*, **145**, 1924, p. 351.
- [110] LEENDERTZ et GROMELSKY. Cité d'après Starlinger.
- [111] LEHMAN (W.) et SCOTT (F. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **111**, 1935, p. 43.
- [112] LEICHSERING (J. M.), BIESTER (A.), HÖNIG (H. H.), FURNAS (S. M.), FOSS (E. S.) et ROUTT (M. V.). *Amer. Journ. Physiol.*, **99**, 1932, p. 391.
- [113] LEMELAND (J.) et DELETANG (R.). *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1934, p. 1518.
- [114] LESTER. Cité d'après Starlinger.
- [115] LEVY (M.), MIGNON (S.) et HAFFNER (B.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **20**, 1938, p. 145 et 305.
- [116] LILienfeld. Cité d'après Gilbert et Weinberg.
- [117] LIMBECK. *Arch. f. exper. Path.*, **35**, 1894, p. 309.
- [118] LINDER (G. C.), LUNDGAARD (C.) et VAN SLYKE (D. D.). *Journ. Exper. Med.*, **39**, 1924, p. 887.
- [119] LINZENMEIER. *Pflüger Arch. f. d. ges. Physiol.*, **186**, 1921, p. 272.
- [120] LUMIÈRE (A.) et COUTURIER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 1926, p. 1166.
- [121] MACKAY (E. M.). *Journ. Biol. Chem.*, **97**, 1932, p. 685.
- [122] MACLEOD (J.) et PONDER (E.). *Journ. of Physiol.*, **77**, 1933, p. 181.
- [123] MACLEOD (J.) et PONDER (E.). *Journ. of Physiol.*, **86**, 1936, p. 147.
- [124] MACLEOD (J.) et PONDER (E.). *Amer. Journ. Physiol.*, **111**, 1935, p. 655.
- [125] MAC LEAN et MAC LEAN. Cité d'après Man et Guildea.
- [126] MADDEN (S. C.), GEORGE (W. E.), WARAICh (G. S.) et WHIPPLE (G. H.). *Journ. Exper. Med.*, **65**, 1937, p. 279 et 437 ; **67**, 1938, p. 675.
- [127] MAIZELS (M.). *Biochem. Journ.*, **29**, 1935, p. 1970.
- [128] MAIZELS (M.). *Biochem. Journ.*, **28**, 1934, p. 337.

- [129] MAIZEELS (M.). *Biochem. Journ.*, **27**, 1933, p. 33.
- [130] MAN (E. R.) et GUILDEA (E. F.). *Journ. Biol. Chem.*, **99**, 1933, p. 43.
- [131] MARTENS (R.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **10**, 1928, p. 1336.
- [132] MARX (H.) et MOHR (W.). *Arch. Exper. Path. Pharmak.*, **156**, 1930, p. 105.
- [133] MATHEWS. *Physiol. Chemistry*. W. Woodland Co, édit., New-York, 1925.
- [134] MILLAR. *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, **15**, 1929, p. 187.
- [135] MOORE (B.) et ROAF (H. F.). *Biochem. Journ.*, **3**, 1907, p. 55.
- [136] MOORE (N. S.) et VAN SLYKE (D. D.). *Journ. Clin. Invest.*, **8**, 1930, p. 337.
- [137] MOND (R.). *Pflüger Arch.*, **217**, 1927, p. 618 ; **249**, 1928, p. 467 ; **226**, 1935, p. 153, et *Arch. Ges. Physiol.*, **217**, 1927, p. 618.
- [138] NEUHAUSEN (B. S.) et BRESLIN (J.-E.). *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **34**, 1923, p. 199.
- [139] NEUWITH. *Journ. Biol. Chem.*, **117**, 1936, p. 335.
- [140] NYGAARD (K.-K.), WILDER (M.) et BERKSON (J.). *Amer. Journ. Physiol.*, **114**, 1935, p. 128.
- [141] OLMSSTED (J. M. D.). *Amer. Journ. Physiol.*, **111**, 1935, p. 551 et **114**, 1936, p. 488.
- [142] PARPART (A. K.) et SCHULL (J. C.). *Journ. Cell. and Comp. Physiol.*, **6**, 1935, p. 187.
- [143] PETERS (J. P.), EISENMAN (A. J.) et BULGER (H. A.). *Journ. Clin. Invest.*, **1**, 1925, p. 435.
- [144] PFEIFFER et KOSTER. Cités d'après Starlinger.
- [145] PICKERING (J. W.). *The blood plasma in health and disease*. Mac Millian Co, Edit., New-York, 1929.
- [146] POMMERENKE (W. T.), SLAVIN (H. B.), KARIHER (D. H.) et WHIPPLE (G. H.). *Journ. Exper. Med.*, 1935, p. 261 et 383.
- [147] PONDER (E.). *Journ. of Physiol.*, **83**, 1935, p. 34.
- [148] PONDER (E.). *Journ. of Physiol.*, **85**, 1935, p. 439.
- [149] PONDER (E.) et ROBINSON (E. J.). *Biochem. Journ.*, **28**, 1934, p. 1940, et *Journ. of Physiol.*, **83**, 1935, p. 352.
- [150] PONDER (E.) et SASLOW. *Journ. of Physiol.*, **70**, 1930, p. 18 et 169 et **73**, 1931, p. 267.
- [151] PONDER (E.) et SASLOW (G.). *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, **19**, 1929, p. 319.
- [152] PORGEES et SPIRO. Cités d'après Starlinger.
- [153] POWERS (J. H.), BOWIE (M. A.) et HOWARD (J. M.). *Amer. Journ. Physiol.*, **92**, 1930, p. 665.
- [154] POWER (M. H.) et PETERSON (R.). *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **28**, 1931, p. 548.
- [155] PRIESTLEY (J. G.). *Journ. of Physiol.*, **50**, 1916, p. 304 et **55**, 1921, p. 305.
- [156] RASZEJA (S.) et SLAVINSKY (M. A.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **15**, 1933, p. 1569 et **16**, 1934, p. 1692.
- [157] REICHE (F.) et FREIWURST (F.). *Beitr. klin. Tuberkulose* **72**, 1929, p. 484.
- [158] RICHTER-QUITTNER. *Biochem. Zeitschr.*, **95**, 1919, p. 179.
- [159] RINGER (S.) et SAINSBURY (H.). *Journ. of Physiol.*, **11**, 1890, p. 369.
- [160] RIOCH (D.). *Journ. of Physiol.*, **70**, 1930, p. 45.

- [161] ROBINSON (C. S.) et HUFFMAN (C. F.). *Journ. Biol. Chem.*, **67**, 1926, p. 245.
- [162] ROSENBERG (H.), SEIFFERT (R. W.), KALENSCHER (H.) et WITTROLZ. *Arch. Wissenschaftl. u. Prakt. Tierheilk.*, **60**, 1929, p. 489.
- [163] ROSSDALE (G.). *Quart. Journ. Med.*, **16**, 1922, p. 245.
- [164] SAINT-RAT (L.) et RONAUT (J.). *Bull. Sciences Pharmacol.*, **27**, 1920, p. 289.
- [165] SCHIOLDT (E.). *Biochem. Journ.*, **25**, 1931, p. 8.
- [166] SCHMIDT (A.). *Zur Blutlehre*, 1892, et *Weitere Beiträge zur Blutlehre*, 1895.
- [167] SCHMIDT (L. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **109**, 1935, p. 449.
- [168] SCHMIDT (A. A.) et TULJTSCHINSKAJA (K.). *Zeitschr. Ges. exp. Med.*, **90**, 1933, p. 150.
- [169] SCHULTZ (E. W.), NICHOLAS (J. K.) et SCHAEFFER (J. H.). *Amer. Journ. Physiol.*, **1**, 1925, p. 101.
- [170] SCHÜRER (J.). *Arch. exper. Path. u. Pharmak.*, **66**, 1911, p. 171.
- [171] SCOTT (F. H.). *Journ. of Physiol.*, **50**, 1916, p. 128.
- [172] SLAVINSKY (A.). *Biochem. Journ.*, **27**, 1933, p. 356.
- [173] SMIRK (F. H.). *Journ. Physiol.*, **75**, 1932, p. 81 ; *Journ. Exper. Path.*, **9**, 1928, p. 81 ; *Biochem. Journ.*, **21**, 1927, p. 31 et 36 et **22**, 1928, p. 739.
- [174] SMITH (H. P.). *Amer. Journ. Physiol.*, **51**, 1920, p. 221.
- [175] SNAPPER (J.). *Proc. Roy. Soc. Med.*, **24**, 1931, p. 1371.
- [176] SOMOGYI (M.). *Journ. Biol. Chem.*, **90**, 1931, p. 731 et **78**, 1928, p. 117.
- [177] SOMOGYI (M.). *Journ. Biol. Chem.*, **103**, 1933, p. 665.
- [178] SPANNUTH (J. R.) et POWER (M. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **93**, 1931, p. 343.
- [179] SPERRY (W. M.) et SCHOENHEIMER. *Journ. Biol. Chem.*, **110**, 1935, p. 655.
- [180] STARLINGER (W.). *Biochem. Zeitschr.*, **140**, 1923, p. 203 et **143**, p. 179.
- [181] STRÖM (J.). *Acta Med. Scand.*, **96**, 1938, p. 365.
- [182] SWANSON (P. P.) et SMITH (A. H.). *Journ. Biol. Chem.*, **97**, 1932, p. 745.
- [183] SWEDIN (B.). *Biochem. Zeitschr.*, **257**, 1933, p. 411.
- [184] TODD (C.) et WHITE (R. G.) et ASHBY. *Proc. Roy. Soc.*, **84**, 1912, p. 255.
- [185] TOLSTOÏ (E.). *Journ. Biol. Chem.*, **55**, 1923, p. 157.
- [186] TOMPSETT (S. L.). *Biochem. Journ.*, **28**, 1934, p. 1544.
- [187] TREMBLE (H. C.) et MADDOCK (S. J.). *Journ. Biol. Chem.*, **78**, 1928, p. 323.
- [188] VAN SLYKE (D. D.) et CULLEN (G. F.). *Journ. Biol. Chem.*, **30**, 1917, p. 289.
- [189] VAN SLYKE (D. D.), WU (H.) et MAC LEAN. *Journ. Biol. Chem.*, **56**, 1923, p. 765.
- [190] VARS (H. M.). *Amer. Journ. Physiol.*, **93**, 1930, p. 554.
- [191] WAKEMAN, EISENMAN (A. J.) et PETERS (J. P.). *Journ. Biol. Chem.*, **73**, 1927, p. 567.
- [192] WALKER (A.). *Journ. Biol. Chem.*, **101**, 1933, p. 269.

- [193] WANG (C. C.) et FELSHER (A. R.). *Journ. Lab. and Clin. Med.*, **10**, 1925, p. 269.
- [194] WARBURG (E. J.). *Biochem. Journ.*, **16**, 1922, p. 153.
- [195] WEECH (H. A.), REEVES (E. B.) et GOETTSCH (E.). *Journ. Biol. Chem.*, **413**, 1936, p. 167.
- [196] WESTERGRÉN (A.), JUHLIN-DAUNFELT (C.) et SCHINELL (R.). *Acta Med. Scand.*, **50**, 1930, p. 307.
- [197] WILANDER (O.). *Acta Med. Scand.*, **94**, 1938, p. 258.
- [198] WU (H.). *Journ. Biol. Chem.*, **51**, 1922, p. 33.
- [199] WU (H.). *Journ. Biol. Chem.*, **51**, 1922, p. 21.

**RECHERCHES**  
**SUR QUELQUES BASES SYNTHÉTIQUES ANTAGONISTES**  
**DE L'HISTAMINE**

par ANNE-MARIE STAUB.

(Institut Pasteur. Laboratoire de chimie thérapeutique.)

**PREMIÈRE PARTIE**

Depuis les premiers travaux de Dale et ses collaborateurs sur la  $\beta$  imidazoléthylamine parus en 1910, l'attention de bien des savants a été attirée par la multiplicité des actions de ce produit dans l'organisme ; de nombreux chercheurs de toutes langues s'attachèrent au nouveau problème et le nom d'histamine donné à ce corps par les physiologistes, quelques années plus tard, prit immédiatement droit de cité dans la littérature scientifique. Ne pouvant citer les travaux relatifs à la physiologie de l'histamine, nous nous bornerons à résumer quelques résultats devenus classiques aujourd'hui : la contraction de tous les muscles lisses isolés ou *in situ*, particulièrement marquée sur l'intestin et l'utérus de cobaye ainsi que sur les bronches du même animal ; l'hypersécrétion de toutes les glandes : salivaires, gastriques, pancréatiques, intestinales, surrénales — ainsi qu'une augmentation du volume de la bile ; l'action vaso-motrice très variable suivant les espèces considérées et les conditions d'expérience, mais décelable le plus souvent par une vasoconstriction profonde et une vasodilatation périphérique ; la modification de la formule sanguine ; l'action cardiaque, responsable, pour certains auteurs, du choc hypotenseur. Enfin, ne devrait-on pas parler encore d'une action sur le système nerveux central, d'après les conclusions des toutes récentes expériences de Cornil et Malmejac [20] ? Ces auteurs ont, en effet, mis en évidence l'inaction de l'histamine sur la sécrétion salivaire sous-maxillaire du chien curarisé lorsqu'on

a préalablement lié la carotide interne correspondante. Ils montrent ainsi la nécessité du passage du poison sur les centres nerveux pour obtenir la sécrétion histaminique classique.

Parallèlement, de nombreux travaux mettaient en évidence dans presque tous les tissus de l'organisme la présence d'histamine, ou tout au moins d'une substance présentant les caractères physiologiques de l'histamine, dite « substance histaminique ». En 1930, Feldberg et Schilf n'hésitent pas, dans l'introduction de leur remarquable monographie : « Histamin seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie » [31], à présenter l'histamine comme une « hormone tissulaire » (Gewebshormone). Le mot hormone, pris ici dans le sens donné par Starling [74], définit : « toute substance qui se forme dans les conditions normales au sein des cellules de chaque tissu de l'animal, puis est transportée par le courant sanguin aux organes éloignés. L'adjectif « tissulaire » ajouté par les auteurs allemands oppose l'hormone en question aux sécrétions internes issues de cellules spécialement différenciées.

La mise au point par Barsoum et Gaddum [6], en 1935, d'une méthode permettant l'isolement de la substance histaminique dans les humeurs, modifiée récemment par Code [17], qui identifia en outre chimiquement cette substance à l'histamine [18], fut l'origine de toute une floraison de travaux : Barsoum et ses collaborateurs en Égypte, Marcou et son école en Roumanie, Cerqua en Italie, Loeper, ainsi que Ungar et ses collaborateurs, en France, dosèrent l'histamine dans le sang humain ou animal dans une infinité de cas, pathologiques ou non.

Dans le domaine physiologique, on a été ainsi amené à attribuer un rôle à l'histamine dans la fatigue musculaire et on l'a même considérée comme médiateur chimique au niveau des synapses neuro-musculaires (Ungar [81], Gajdos [38]).

Dans le domaine pathologique, on compte aujourd'hui tant de phénomènes à l'actif de l'histamine que ce nombre finit par laisser un peu sceptique. Son rôle a été tour à tour invoqué dans l'anaphylaxie, les états allergiques, l'intoxication générale consécutive à l'ypérite ou aux brûlures graves, ainsi que dans les suites de l'obstruction intestinale. On arrive à se

demandeur, dans certains cas, si sa présence n'est pas plutôt la conséquence que la cause des troubles observés.

Devant une telle activité, on comprend que les physiologistes aient été bien souvent tentés de rechercher des produits capables de s'opposer aux effets de ce poison dans l'organisme. Rappelons brièvement les principaux résultats positifs obtenus dans cette voie.

Sur le choc histaminique expérimental du cobaye, Dale et Laidlaw [23] signalent déjà en 1910 l'action protectrice de l'atropine, résultat confirmé par la Barre [5] de nombreuses années plus tard.

Des travaux de Keeton, Luckardt et Koch [44], Lee et Kim [49], il ressort que l'atropine peut empêcher l'action hypersécrétrice des faibles doses de l'histamine sur les glandes gastriques, n'agissant pas, au contraire, sur les fortes doses; ce qui expliquerait les résultats négatifs obtenus par de nombreux auteurs : Popielski, Nathanson, Koskowski, etc.

Popielski [64] note que la scopolamine agit sur cette même sécrétion gastrique ; enfin, Fierens et Nayer [34] remarquent que l'absorption des graisses diminue aussi la réponse à l'histamine.

Sur le pancréas, Dale et Laidlaw [24] remarquent l'action de l'atropine, Molinari-Tosatti [60] montre qu'après ligature du pylore l'antagonisme est total.

Nombreux ont été les essais pour prévenir la contraction des muscles lisses provoquée par l'histamine. Sur l'intestin, tandis que Dale et Laidlaw [23], puis Yamauchi [92] nient l'action de l'atropine, Vanysek [86] observe son antagonisme avec de très grosses doses, Feldberg [30] obtient le même résultat avec des doses faibles. Guggenheim et Löffler [39] n'obtiennent plus de réponse à l'histamine après indoléthylamine. Guillot et Ong Siam Gwan [40] notent l'action de quelques substances capillaroactives. Reschad [65] empêche la contraction histaminique de se produire par barbotage de  $\text{CO}_2$  dans le bain.

D'après Sugimoto [75], l'utérus contracté par l'histamine est relâché par l'adrénaline.

Les nombreux travaux (Bach et Pick, Koessler et Lewis, Dale et Laidlaw, etc.) concernant la protection des bronches

par l'atropine contre l'histamine ont mis en évidence l'action plus forte de cet alcaloïde sur les bronches perfusées que sur l'animal vivant et la sensibilité particulière du cobaye. Pal [63] montre, d'autre part, que les poumons d'un cobaye, contractés après une injection d'histamine au point de ne pouvoir se laisser distendre par la respiration artificielle, reprennent leur élasticité après une injection intraveineuse de caféine. Pour Weber [89], la nitroglycérine produit le même effet. L'action du cardiazol a été mise en évidence, dans ce même cas, par Szakàll [76].

D'après les travaux de Spor [73], de Mogena et Fernández [59], l'adrénaline et l'histamine injectées simultanément dans la peau préviendraient l'apparition de la triple réaction de Lewis. On sait que cette triple réaction consiste dans l'apparition successive des trois manifestations suivantes :

1° Une coloration rouge foncé au lieu d'injection, environ vingt secondes après la piqûre (rougeur locale) ;

2° Quelques secondes plus tard, une rougeur plus diffuse de la peau (tache rouge ou rougeur périphérique, ou érythème-réflexe) ;

3° Une ou deux minutes plus tard, une papule blanche à l'emplacement de la rougeur locale primitive.

Moins catégoriques, Sollmann et Pilcher [70], ainsi que Lamson, ne notent que la disparition de la rougeur périphérique. L'action antagoniste de l'adrénaline a été signalée sur les vaisseaux du foie par Dale et ses collaborateurs [22], sur les coronaires par Hashimoto [43]. Son rôle sur la pression a été mis en évidence par Fuji [36]. Cet auteur a pu constater l'effet hypertenseur de l'histamine sur le lapin après ligature des veines surrénales, puis l'inversion de cette hypertension après une lente injection d'adrénaline dans les mêmes conditions physiologiques. Par contre, Feldberg [32] n'observe après injection d'adrénaline aucune inversion de l'hypertension histaminique du lapin profondément endormi à l'éther.

Sur le cœur et les coronaires du cobaye et du lapin, Viotti [87] note l'action antagoniste de l'atropine, Szakàll [76] celle du cardiazol.

Signalons enfin la protection obtenue par Dicker [27] avec le nitrite d'amyle sur la vasoconstriction rénale.

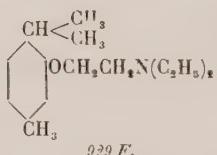
On voit que, si la littérature est riche sur cette question d'antagonisme, il nous est impossible, en établissant le bilan des résultats, de trouver un produit capable de s'opposer à un ensemble de manifestations de l'histamine, exception faite pour l'atropine, qui agit à la fois sur l'intestin, les bronches, les sécrétions, le cœur et le choc histaminique du cobaye. De plus, aucune étude systématique n'a jamais été entreprise avec une série de produits chimiquement définis comme il a été fait maintes fois pour les antagonistes de l'adrénaline ou de l'acetylcholine.

Cette étude nous a semblé présenter un intérêt assez grand pour mériter d'être abordée : tel est le but de ce travail.

\*  
\* \*

A quelle série chimique allions-nous nous adresser ?

Nous avions à notre disposition un certain nombre de produits synthétisés dans le laboratoire de M. Fourneau en vue d'une action sympatholytique ou sympathomimétique. Recherchant si parmi eux il ne s'en trouverait pas qui possédaient quelque activité antihistaminique, nous avons essayé successivement : des quinoxyéthylamines, des naphtoxyéthylamines, des dioxans, dont l'activité remarquablement sympatholytique a été signalée pour la première fois par D. Bovet et P. Maderni [12], des phénoxyéthylamines. C'est dans cette dernière série, étudiée largement dans le domaine sympatholytique par J. Lévy [52] que nous avons trouvé un produit manifestant un antagonisme très net vis-à-vis de l'histamine : la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyldiéthylamine (929 F.).

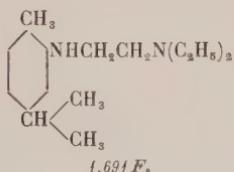


Ce n'est pas la première fois qu'une activité physiologique est reconnue à ce produit. En 1929, Anan [2] notait son effet sympatholytique sur l'utérus et l'intestin du lapin, sous le

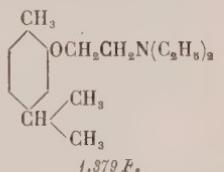
nom de thymoxyéthyldiéthylamine. Depuis, plusieurs travaux japonais ont signalé son action sur l'hypoglycémie (Asakura [4]) et l'hypertension (Maeda [55]) adrénaliniques. En France, si Bovet et Maderni [12] n'obtiennent avec le 929 F qu'une très faible action sur l'hypertension, ils observent aussi l'inversion de l'action inhibitrice intestinale de l'adrénaline.

Ayant donc constaté l'activité antihistaminique du 929 F, nous nous sommes demandé comment pourraient jouer sur cette activité les modifications apportées soit à la chaîne, soit au noyau benzénique : d'où l'étude des mono- et diméthylphénoxyéthylamines.

Nous en étions là de nos recherches lorsque nous eûmes entre les mains quelques éthylènediamines préparées par M<sup>me</sup> de Lestrange et J.-P. Fourneau. Aucune des bases signalées comme sympathicomimétiques par ces chimistes et D. Bovet [13] ne possède une action antihistaminique. Par contre, nous avons pu retrouver toute l'action du 929 F avec la N(2)méthyl(3)isopropylphényl N'diéthyléthylènediamine (1691 F), dont la structure chimique rappelle parfaitement celle du 4379 F isomère du 929 F et aussi actif que lui.

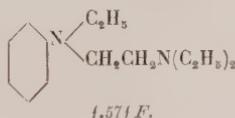


1.691 F.



1.879 F.

Enfin, cette série des éthylènediamines nous a livré un produit plus actif que tous ceux déjà nommés : c'est la Nphényl-NéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F).



1.571 F.

Nous avons recherché l'influence que les modifications apportées au noyau des phénoxyéthylamines exerçaient sur le noyau correspondant des phényléthylènediamines.

Nos essais mettent ainsi en lumière, une fois de plus, avec quelle facilité des modifications relativement faibles dans leur structure chimique peuvent transformer les caractères pharmacodynamiques des bases synthétiques.



L'on savait déjà combien facilement un changement des radicaux fixés sur l'amine, le simple déplacement d'une fonction phénolique ou l'introduction d'un pont oxygéné entre le noyau benzénique et la chaîne latérale était susceptible de correspondre à des propriétés pharmacologiques différentes, voire opposées : sympathomimétiques, sympatholytiques, nicotiniques, parasympathomimétiques.

Nos recherches font d'autre part ressortir la parenté qui, dans certains cas, existe entre les phénoxyéthylamines et les Nphénylénedithiémines correspondantes. Rappelons que, dans un tout autre domaine, Erlenmayer et Berger [29] ont pu montrer que les dérivés suivants I et II :



faisaient l'un et l'autre apparaître dans l'organisme des immun-sérum identiques : fait remarquable si l'on songe à la grande spécificité des réactions immunologiques.

Notre travail se divisera en 6 chapitres :

Le premier rapportera les résultats obtenus avec les différents produits sur un même test physiologique : la protection du cobaye contre le choc histaminique.

Dans les chapitres II, III et IV, nous dirons successivement à quelles manifestations physiologiques de l'histamine peut s'étendre l'antagonisme constaté, puis si cette action est bien spécifiquement antihistaminique ; enfin, nous émettrons quelques idées sur le mode d'action des antihistaminiques dans l'organisme.

Devant l'activité particulière présentée au cours de cette-

étude par la (2)isopropyl(3)méthylphénoxyéthyldiéthylamine (929 F) et la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1371 F), il nous a semblé intéressant de consacrer la cinquième partie de ce travail à une brève étude pharmacologique de ces deux corps et de rapporter, dans un dernier chapitre, les premiers résultats obtenus avec le 929 F dans deux phénomènes imputables en grande partie à l'histamine : le choc anaphylactique expérimental du cobaye et l'intoxication expérimentale du même animal à l'ypérite.

## I

### RECHERCHES SUR L'ACTION ANTIHISTAMINIQUE DE SUBSTANCES NOUVELLES

#### A. — RECHERCHE D'UN TEST.

Au moment de rechercher un produit actif contre l'histamine, une question primordiale s'est posée à nous. Sur quelle manifestation physiologique de cette amine allions-nous essayer l'action antagoniste de nos produits ? Nous avons déjà exposé la multiplicité des actions de l'histamine dans l'organisme. Laquelle de ces actions était assez constante pour servir de test dans la comparaison de plusieurs produits ? Deux d'entre elles ont retenu notre attention :

1° La contraction provoquée sur une anse intestinale isolée de cobaye, par addition d'histamine dans le bain où elle plonge : nos premiers résultats furent obtenus par cette méthode.

2° Le choc histaminique expérimental du cobaye : c'est, à présent, le test que nous préférons pour l'étude de nos anti-histaminiques.

Nous allons exposer successivement l'une et l'autre méthode et signaler les raisons qui nous ont amenée à adopter définitivement la seconde.

1° INTESTIN ISOLÉ DU COBAYE. — Mise en évidence par Dale et Laidlaw [23], Guggenheim et Löffler [39], Feldberg et ses collaborateurs [33], l'action de l'histamine sur l'anse intesti-

nale isolée de cobaye est aujourd’hui couramment utilisée pour le dosage biologique depuis la publication de Barsoum et Gaddum relative à ce sujet.

L'anse intestinale est prélevée sur la partie terminale de l'intestin grêle d'un cobaye préalablement saigné par section des carotides. Elle est aussitôt plongée dans une solution de Tyrode non glucosé, dont la composition a été fixée par Webster [90] (NaCl, 9 grammes ; CaCl<sub>2</sub>, 0 gr. 2 ; KCl, 0 gr. 2 ; MgCl<sub>2</sub>, 0 gr. 1 ; eau, q. s. pour 1 litre) aux environs de 38°. Un fragment long de 2 à 3 centimètres est alors prélevé et suspendu à un stylet inscripteur dans un bain d'une solution de Tyrode-Webster de 100 cent. cubes convenablement aéré et maintenu à 38°.

Dans de telles conditions, l'addition de 1 γ d'histamine (0 milligr. 001) provoque toujours une réaction de l'intestin (1). Sur certains intestins très sensibles, on obtient même une réponse à 0,1 γ. La contraction, minime avec ces faibles doses, devient très forte si l'on ajoute 10 γ au bain : c'est cette dose que nous avons choisie pour l'essai de nos produits.

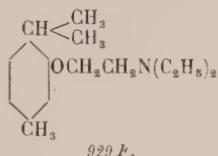
En pratique, on attend environ dix minutes après la suspension de l'anse intestinale au stylet inscripteur, puis on ajoute au bain 10 γ d'histamine (1 cent. cube d'une solution au 1/100.000) ; après lavage, on recommence jusqu'à obtention de deux contractions consécutives identiques. Si cela ne se réalise pas, l'intestin est éliminé.

On ajoute alors au bain 1 cent. cube de la solution du produit à étudier, puis 10 γ d'histamine. Si l'action de l'histamine est diminuée, on essaye après lavage 10 γ d'histamine dans un bain de solution de Tyrode-Webster pure pour vérifier la constance de la réponse ; on augmente dans les mêmes conditions d'expérience la concentration de la solution du produit en essai jusqu'à obtention de la suppression totale de l'effet histaminique.

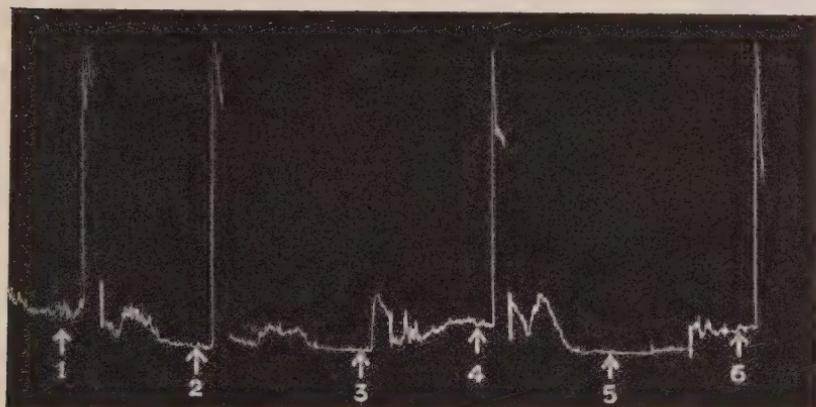
Une telle méthode nous a permis de remarquer la très grande activité de la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyldiéthylamine (929 F), qui supprime presque toujours l'action de

(1) Sauf indication contraire les doses de produit indiquées dans les expériences effectuées, suivant la technique de Dale, se rapportent à la quantité totale de substance ajoutée à un bain de 100 cent. cubes.

10 γ d'histamine par addition de 1 cent. cube d'une solution au 1/10.000, soit 0 milligr. 1 de 929 F, alors que tous les autres produits essayés [phénoxyéthyldiéthylamine, naphtoxy-



éthyldiéthylamine, dioxans (2), quinoléines] n'agissaient qu'aux doses supérieures à 1 milligramme.



GRAPHIQUE I. — Intestin de cobaye isolé, bain de 100 cent. cubes. En 1, 4, 6, addition de 0 milligr. 01 d'histamine dans une solution de Tyrode-Webster pure. En 2, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 01 de 929 F. En 3, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 05 de 929 F. En 5, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 1 de 929 F.

On remarquera sur la figure que la dernière contraction provoquée par l'histamine est égale à la première ; ceci oppose nos résultats à ceux obtenus par Guillot et Ong Siam [40] avec quelques substances capillaro-actives. Ces auteurs décrivent une action inhibitrice de ces produits (alcools, sels biliaires) vis-à-vis de l'histamine, pour de fortes concentrations (100 milligrammes et 1 gramme pour 100 cent. cubes). Cette inhibition persiste après lavage et il arrive souvent qu'on ne retrouve

(2) Les bons résultats obtenus par UNGAR, PARROT et BOVET [84] avec le 933 F s'expliquent par le fait que ces auteurs travaillent avec des doses beaucoup plus faibles d'histamine (1 γ).

jamais l'action primitive de l'histamine. Des concentrations plus faibles sont sans effet.

2° TOXICITÉ (COBAYE). — Plusieurs inconvénients nous ont obligée à abandonner ce mode de classification. Tout d'abord, lorsqu'on atteint les concentrations annulant l'effet de 10 γ d'histamine sur l'intestin, celui-ci ne répond pas toujours après lavage comme avant l'essai : si la contraction musculaire garde la même intensité, elle se laisse plus facilement diminuer ou supprimer dans les essais suivants. On ne peut donc attribuer aux derniers essais effectués sur un intestin la même valeur qu'aux premiers. D'autre part, les concentrations actives varient d'un intestin à l'autre. Avec le 929 F, par exemple, si 0 milligr. 1 suffit généralement pour annuler l'effet de 10 γ d'histamine, il faut parfois augmenter la dose jusqu'à 0 milligr. 5, voire 1 milligramme pour obtenir le même effet. Nous avons alors pensé mesurer l'action antihistaminique de nos produits d'après la protection obtenue chez le cobaye, contre une dose d'histamine mortelle pour des animaux témoins.

On sait que le cobaye est l'animal le plus sensible à l'histamine. La dose mortelle (inoculation intraveineuse) indiquée par Leschke [50] est de 0 milligr. 1 pour des cobayes de 230 à 300 grammes. Les mêmes résultats sont donnés par Schmidt et Stähelin [67]. Ces doses correspondent donc à 0,3-0 milligr. 4 par kilogramme.

Dale et Laidlaw [23] constatent qu'une injection de 0 milligr. 5 pour des cobayes pesant 800-1.000 grammes est toujours mortelle.

La Barre [5], enfin, donne 0 milligr. 35 comme dose généralement mortelle pour des cobayes de 500 grammes.

Dans nos très nombreux essais, nous avons été à même de confirmer ces données. Nous avons employé des cobayes pesant de 300 grammes à 600 grammes. Nous avons pu alors constater que, dans une série provenant du même élevage, la dose minima mortelle est remarquablement constante : en général, 0 milligr. 5 par kilogramme. Nous avons pourtant rencontré quelques séries d'animaux moins sensibles pour qui la dose minima mortelle s'élevait jusqu'à 1 milligramme par kilo-

gramme, ce qui dépasserait encore les chiffres donnés par la Barre. Rappelons les symptômes classiques : l'animal présente un choc en tout comparable au choc anaphylactique : bonds, arrêts respiratoires, hypothermie ; il tombe rapidement dans le coma et reste couché sur le côté, inerte, jusqu'à la mort, qui survient généralement en l'espace de trois à quatre minutes.

a) *Introduction du produit par voie sous-cutanée.* — Nous avons tout d'abord effectué la protection par l'injection sous-cutanée du produit. Vingt minutes avant l'injection intraveineuse d'histamine, nous injections sous la peau 40 milligrammes par kilogramme du produit, cette dose donnant de bons résultats avec le 929 F, produit le plus actif dans la série des phénoxyéthylamines.

Les animaux font presque toujours un choc, parfois très violent ; ils peuvent même tomber dans le coma, mais peu à peu la respiration reprend un rythme normal et l'on assiste à une véritable résurrection.

La classification des produits reposait sur la proportion des survivants chez les animaux ainsi traités. Par cette méthode s'affirme de nouveau la supériorité de la (2)isopropyl(5)méthyl-phénoxyéthyldiéthylamine (929 F), qui nous donna 80 p. 100 de survies dans les conditions ci-dessus indiquées. Voici le protocole d'une expérience :

TABLEAU I.

NUMÉROS	POIDS en grammes	929 F en milligrammes par kilogramme	HISTAMINE en milligramme par kilogramme	OBSERVATIONS
<i>Témoins :</i>				
78/45 . . .	610		0,5	Mort en 2 minutes.
41 . . . .	520		0,5	Mort en 3 minutes.
77/43 . . .	690		0,5	Mort en 2 minutes.
<i>Protégés :</i>				
66 . . . .	660	40	0,5	Troubles, 10 minutes survie.
64 . . . .	640	40	0,5	Aucun trouble, survie.
47 . . . .	560	40	0,5	Troubles, 15 minutes survie.
76 . . . .	610	40	0,5	Troubles, 10 minutes survie.
43 . . . .	450	40	0,5	Mort en 6 minutes.

Tous les animaux survivants ont reçu, deux à sept jours plus tard, la dose mortelle d'histamine (0 milligr. 5 par kilogramme) : tous sont morts.

Malheureusement, cette méthode, comme toutes celles se basant sur des statistiques, demandait un très grand nombre d'expériences. Aussi avons-nous pensé à la modifier ; c'est ce qui nous amena à la technique définitivement adoptée dorénavant dans l'étude des produits essayés.

b) *Introduction du produit par voie intraveineuse.* — Le cobaye, couché sur le dos, est solidement attaché à la table d'opération. On fixe une aiguille dans la veine jugulaire, sans précaution d'asepsie, car on ne laissera l'animal qu'une fois mort. On injecte 5 milligrammes par kilogramme (solution à 1 p. 100) du produit à essayer. Cette dose a été fixée d'après les essais effectués avec le 929 F. Une dose plus faible ne protège pas l'animal ; une dose plus forte ne le protège pas plus et risque, au contraire, de l'intoxiquer, la toxicité de tous ces produits étant très élevée. Cinq minutes après cette première intervention, on injecte dans la veine une dose minima mortelle d'histamine : 0 milligr. 5 ou 1 milligramme suivant la série de cobayes. Si l'animal ne meurt pas et fait un choc, on attend qu'il soit un peu rétabli (cinq à dix minutes), puis on donne successivement, et dans les mêmes conditions, 1,5 dose minima mortelle, 2 doses minima mortelles, etc., jusqu'à la mort. On obtient alors des résultats cons-

TABLEAU II.

DATE de l'expérience	N <sup>o</sup> du cobaye	POIDS en grammes	D. M. M. en milligramme	RÉSULTATS		
				1 d. m. m.	2 d. m. m.	3 d. m. m.
23 novembre 1938 .	1	520	1	V	V	+
23 novembre 1938 .	2	345	1	V	V	+
17 octobre 1938 .	3	350	1	V	+	
17 octobre 1938 .	4	360	1	V	V	+
17 octobre 1938 .	5	400	1	V	V	+
23 décembre 1938 .	6	605	0,5	V	+	
23 décembre 1938 .	7	475	0,5	V	V	+
11 janvier 1938 .	8	340	0,5	V	V	+
11 janvier 1938 .	9	460	0,5	V	V	+

V, survie; +, mort.

tants. Un même produit protège les cobayes contre une dose d'histamine qui est toujours sensiblement le même multiple de la dose minima mortelle. Ce multiple reste le même si l'on opère avec des cobayes succombant sans protection à 0 milligr. 5 par kilogramme d'histamine, ou avec ceux succombant avec 1 milligramme par kilogramme.

Remarquons qu'il n'y a pas désensibilisation du cobaye à l'histamine par l'injection de faibles doses non mortelles avant l'administration de la dose mortelle. Les cobayes protégés par le 929 F résistent à l'injection de 2 doses minima mortelles précédées ou non d'une plus faible dose d'histamine.

Il n'y a pas non plus addition de l'effet toxique : l'animal protégé succombe à 3 doses minima mortelles précédées ou non de doses plus faibles.

#### B — ACTION DE LA ISOPROPYL(5)MÉTHYLPHÉNOXYÉTHYLDIÉTHYLAMINE (929 F) ET DE LA NPHÉNYLNÉTHYLN'DIÉTHYLÉTHYLÈNEDIAMINE.

Cette technique nous a permis de constater, une fois de plus, la supériorité du 929 F sur les autres dérivés de la phén oxyéthyldiéthylamine : c'est le seul de ces composés, avec son isomère, la (2)méthyl(5)isopropylphén oxyéthyldiéthylamine (1379 F), à protéger les cobayes contre 2 doses minima mortelles d'histamine. Elle permet aussi de placer son activité au-dessus de celle de l'atropine, dont la propriété protectrice vis-à-vis du choc histaminique du cobaye avait déjà été mise en évidence par la Barre [5], puis Dale et Laidlaw [23]. Dans nos essais, 5 milligrammes par kilogramme d'atropine n'ont protégé le cobaye que contre 1 dose minima mortelle d'histamine.

Elle nous a permis, enfin, de placer au-dessus de cette activité celle d'une substance de constitution chimique totalement différente : la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F), dont 5 milligrammes, injectés dans la veine, protègent le cobaye contre 3 et 4 doses minima mortelles d'histamine.

Ce même 1571 F essayé par voie sous-cutanée pour protéger le cobaye contre le choc histaminique s'est montré plus actif

TABLEAU III.

DATE de l'expérience	NOMBRE du cobaye	POIDS en grammes	D. M. en milligramme	NOMBRE DE D. M. M. reçues par le cobaye				
				1	2	3	4	5
17 octobre 1938 . . .	1	400	1	V	V	+		
18 octobre 1938 . . .	2	425	1	V	V	V	V	+
18 octobre 1938 . . .	3	350	1	V	V	V	+	
22 novembre 1938 . . .	4	520	0,5	V	V	V	V	+
22 novembre 1938 . . .	5	345	0,5	V	V	V	+	
26 janvier 1939 . . .	6	610	0,3	V	V	V	+V	+
26 janvier 1939 . . .	7	550	0,3	V	V	V	V	
26 janvier 1939 . . .	8	575	0,3	V	V	V	+	+

+, mort; V, survie.

là encore que le 929 F, puisque, sur les 3 cobayes protégés, aucun n'a présenté le moindre choc, contrairement à ce qui se passe avec le 929 F.

TABLEAU IV.

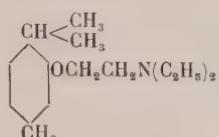
NUMÉROS	POIDS en grammes	1571 F en milligrammes	HISTAMINE en milligramme	OBSERVATIONS
1 . . . . .	610		0,5	Mort en 3 minutes.
2 . . . . .	710		0,5	Mort en 4 minutes.
3 . . . . .	630		0,5	Mort en 7 minutes.
4 . . . . .	630	40	0,5	Pas de choc, survie.
5 . . . . .	600	40	0,5	Pas de choc, survie.
6 . . . . .	615	40	0,5	Pas de choc, survie.
7 . . . . .	720	40	0,5	Pas de choc, survie.
8 . . . . .	645	40	0,5	Pas de choc, survie.

### C. — RELATION ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET L'ACTION ANTITOXIQUE.

Nous trouvant en possession de ces deux produits nettement actifs sur le choc histaminique du cobaye, nous nous sommes demandé comment les variations chimiques apportées à la formule de chacun de ces corps influençaient l'action antitoxique observée sur le cobaye.

#### 1° LA (2)ISOPROPYL(5)MÉTHYLPHÉNOXYÉTHYLDIÉTHYLAMINE (929 F)

ET LES DÉRIVÉS VOISINS. — Deux sortes de modifications peuvent être effectuées sur la formule chimique de la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyldiéthylamine (929 F) :



- a) Une série d'opérations portant sur la chaîne aminée.
- b) Une série de modifications portant sur le noyau phénol.

a) *Modifications portant sur la chaîne aminée.* — La suppression d'un des groupements éthyl dans le radical aminé amenant à une amine secondaire, supprime toute action anti-histaminique : la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyléthylamine (1482 F) ne protège plus le cobaye contre une seule dose minima mortelle.

On note aussi une diminution d'action lorsqu'on remplace le groupement aminé par un groupement pipéridiné (1464 F).

b) *Modifications portant sur le noyau.* — Nos premiers essais dans cette voie portèrent sur 3 dérivés isomères de ceux précédemment étudiés :

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthyldiéthylamine (1379 F), isomère du 929 F.

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthyléthylamine (1483 F), isomère du 1482 F.

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthylpipéridine (1465 F), isomère du 1464 F.

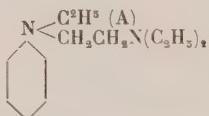
L'antagonisme, vis-à-vis de l'histamine, des isomères offre une similitude parfaite : action identique des 929 F et 1379 F, même diminution d'action apportée par le groupement pipéridine, même inaction de l'amine secondaire.

Supprimant le groupement isopropyl sur le noyau benzénique, nous avons recherché l'activité de quelques dérivés de la phénoxyéthyldiéthylamine (928 F). Nous avons essayé les méthylphénoxyéthyldiéthylamines (936 F, 1702 F, 1703 F), la paraméthoxyéthyldiéthylamine (940 F), la paraallylphénoxyéthyldiéthylamine (1274 F), les phénylphénoxyéthyldiéthylamines (1262 F, 1306 F, 1323 F), enfin la diméthyl(2-5)phénoxyéthyldiéthylamine (1653 F).

Seule a manifesté une activité la diéthylaminoéthoxy(2)di-phényle (1262 F), mais son action très spéciale sur le cœur, signalée tout récemment par D. Bovet [44] l'écarte d'une étude antihistaminique.

La diméthylphénoxyéthyldiéthylamine a, elle aussi, manifesté une certaine activité — moindre toutefois que celle observée avec le 929 F. On est donc en droit de conclure à l'action favorable du groupement isopropyl.

**2° LA NPHÉNYLNÉTHYLN'DIÉTHYLÉTHYLÉNEDIAMINE (1571 F) ET LES DÉRIVÉS VOISINS.** — Les modifications portant sur le groupement aminé N' aboutissent aux mêmes conclusions dans cette série que dans celle des phénoxyéthylamines : les amines secondaires et tertiaires se montrant bien inférieures aux amines tertiaires. Ceci posé, deux modifications peuvent être apportées à la formule du 1571 F :



a) Le remplacement du groupement éthyl (A) par d'autres alcools et même par un hydrogène ;

b) L'apport de quelques groupements sur le noyau.

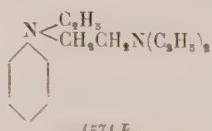
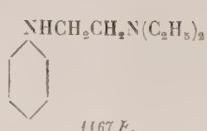
a) *Variation du groupement (A).* — Dans cette série, nous avons trois produits :

Le 1167 F, où l'éthyl est remplacé par un hydrogène ; totalement inactif sur le choc histaminique.

Le 4335 F, où l'éthyl est remplacé par un groupement méthyl ; l'action antitoxique commence à apparaître, mais est encore très faible.

Le 1709 F, où le groupe éthyl est remplacé par un isopropyl ; ce corps est moins actif que le 1571 F.

b) *Modifications portant sur le noyau même.* — Deux cas sont alors à considérer suivant que l'on part du 1167 F ou du 1571 F.



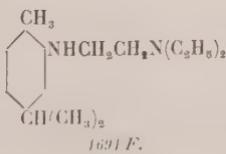
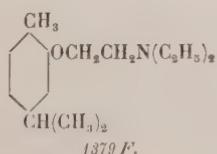
Dans le premier cas, les résultats sont exactement superposables à ceux obtenus avec la phénoxyéthylamine : l'addition d'un groupe méthyl en quelque position qu'il se trouve par rapport à la fonction aniline, n'apporte aucune augmentation à l'action antihistaminique. Celle-ci commence à se manifester

TABLEAU V.

FORMULES	$X = OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	$X = NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	$X = N \begin{cases} C_2H_5 \\ CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$
	928 F. I. ah = 4.	4467 F. I. ah = 4.	4574 F. I. ah = 4.
	1702 F. I. ah = 4.	4332 F. I. ah = 1.	4599 F. I. ah = 4,5.
	1655 F. I. ah = 2.	4656 F. I. ah = 2.	4670 F. I. ah = 4,5.
	4379 F. Isomère du 929 F. I. ah = 3.	1694 F. I. ah = 3.	4699 F. I. ah = 4.

I. ah, indice antihistaminique = nombre de doses mortelles nécessaires pour tuer l'animal protégé par 5 milligrammes du produit injecté dans la veine.

lorsqu'on ajoute un nouveau groupement méthyl au noyau, leur position n'ayant d'ailleurs pas d'influence. Enfin on retrouve toute l'activité du 929 F lorsqu'on arrive à la N(5)iso-



propyl(2)méthylphénylN'diéthyléthylènediamine (1691 F) dont la constitution rappelle tout à fait celle du 1379 F, isomère du 929 F et d'activité antitoxique identique.

L'isomère du 1691 F correspondant au 929 F n'a pas été

TABLEAU VI.

NUMÉRO du produit	NOM DU PRODUIT	FORMULE CHIMIQUE	TOXICITE (LAPIN) en gramme par kilogramme		I. A. H.
			D. M. T.	D. m. m.	
928 F	Phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,015	0,055	1
936 F	Méthyl(4)phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,040	0,040	1
1655 F	Diméthyl(2-5)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,010	0,020	2
929 F	Isopropyl(2)méthyl(3)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,005	0,025	3
1379 F	Méthyl(2)isopropyl(5)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,005	0,025	3
1464 F	Isopropyl(2)méthyl(5)- phénoxyéthylpipéridine.		0,010	0,030	2
1482 F	Isopropyl(2)méthyl(5)- phénoxyéthyléthylamine.		0,010	0,035	1

D. M. T., dose maxima tolérée; D. m. m., dose minima mortelle; I. a. h., indice antihistaminique (choc).

étudié. Sa préparation chimique offrait de grosses difficultés et tout fait supposer qu'il ne se différencie pas plus de son isomère que le 929 F ne se différencie du 1379 F.

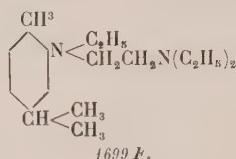
Nous avons été vivement frappée par un tel parallélisme,

TABLEAU VII.

NUMÉRO du produit	NOM DU PRODUIT	FORMULE CHIMIQUE	TOXICITÉ lapins (I. V.) en gramme par kilogramme		I. A. H.
			D. M. T.	D. m. m.	
167 F	Nphényl-N'diéthyl-éthylénediamine.		0,045	0,050	4
332 F	Nméthyl(3)phényl-N'diéthyl-éthylénediamine.		0,005	0,030	4
656 F	Ndiméthyl(2-5)phényl-N'diéthyléthylénediamine.		0,005	0,030	2
691 F	Nméthyl(2)isopropyl(5)-phénylN'diéthyl-éthylénediamine.		0,040	0,020	3
718 F	Nisopropyl(4)phényl-N'diéthyléthylénediamine.		0,0025	0,025	4
835 F	NphénylNméthyl-N'diéthyléthylénediamine.		0,040	0,040	4,5
871 F	NphénylNéthyl-N'diéthyléthylénediamine.		0,005	0,025	4
894 F	NphénylNéthyl-éthylénediamine.		0,020	0,060	4
899 F	Nméthyl(2)phényl-NéthylN'diéthyl-éthylénediamine.		0,005	0,020	2
970 F	Ndiméthyl(2-5)phényl-Néthyl-N'diéthyl-éthylénediamine.		0,0025	0,020	4,5
699 F	Nméthyl(2)isopropyl(5)-NéthylN'diéthyl-éthylénediamine.		0,0025	0,015	4
709 F	NphénylNisopropyl-N'diéthyléthylénediamine.		0,002	0,015	3

D. M. T., dose maxima tolérée; D. m. m., dose minima mortelle; I. a. h., indice antihistaminique (choc).

présenté par l'activité de ces deux séries de corps, aussi placions-nous de gros espoirs dans les produits de constitutions semblables dérivés de la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F), le point de départ possédant cette fois une grande activité. Quelle ne devrait pas être celle du 1699 F dont la formule se rattachait à celles du 1379 F et du 1691 F.



Or, le 1699 F essayé sur le cobaye ne révéla aucune action protectrice contre le choc histaminique.

Étudiant les autres produits dans cette série de modifications, nous nous aperçumes que déjà la présence d'un groupement méthyl sur le noyau diminuait considérablement l'activité antitoxique. Là encore la position ne joue aucun rôle — l'adjonction d'un second groupement méthyl ne modifie pas, cette fois, l'action du produit.

**3° CONCLUSIONS.** — Les résultats obtenus avec les dérivés du 929 F peuvent être résumés dans le tableau V.

La divergence présentée par la troisième série avec les deux autres ne semble pas imputable à la seule fantaisie d'une science aussi capricieuse que la pharmacologie. Nous verrons, dans un prochain chapitre, qu'en rapprochant ces résultats d'un ensemble d'autres observations, il est peut-être possible d'en tirer quelques éclaircissements sur le mode d'action de ces divers produits.

## II

### RAPPORTS ENTRE L'ACTION ANTITOXIQUE ET L'ACTION ANTIHISTAMINIQUE PRÉSENTÉES SUR DIVERS ORGANES

Voilà donc deux produits chimiques, la (2)isopropyl(5)méthylphenoxyéthyldiéthylamine (929 F) et la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F) très actifs sur le choc histami-

nique expérimental du cobaye, et quelques autres qui présentent une activité plus ou moins prononcée. Pourrons-nous leur appliquer pour autant le qualificatif d'antihistaminiques ? Nous avons insisté en effet, au début de ce travail, sur la multiplicité des actions de l'histamine dans l'organisme animal ; le fait que le 929 F et le 1571 F protègent le cobaye contre le choc histaminique n'implique pas qu'ils agissent en antagonistes vis-à-vis de toutes les manifestations de l'histamine. Pour nous éclairer sur ce point, nous nous sommes limitée dans ce travail à l'action des 929 F et 1571 F sur le spasme histaminique des muscles lisses, et sur quelques manifestations vasculaires de ce poison. Nous avons, en outre, comparé les activités antitoxiques de quelques produits avec leurs actions antagonistes observées sur l'intestin ou les bronches de cobaye.

#### A. — ACTION DU 929 F ET DU 1571 F SUR LES MUSCLES LISSES.

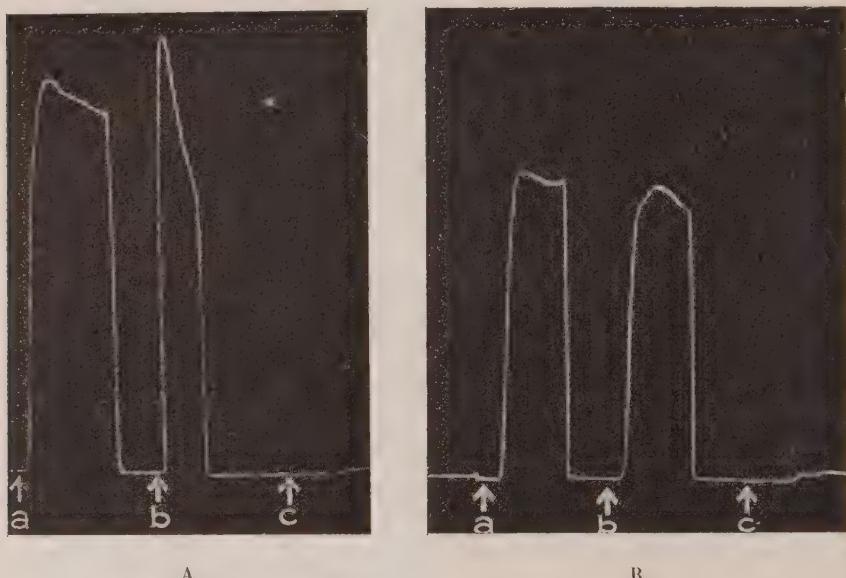
1° INTESTIN DE COBAYE ISOLÉ. *Action du 929 F.* — Cette action, déjà mentionnée, peut être résumée dans le tableau suivant :

TABLEAU VIII

CONCENTRATION en histamine (milligramme dans un bain de 100 cent. cubes)	CONCENTRATION en 929 F (milligramme dans un bain de 100 cent. cubes)	EFFET SUR L'INTESTIN
0,01. . . . .	0	Contraction maxima.
0,04. . . . .	0,04	Contraction maxima ou légèrement diminuée.
0,04. . . . .	0,05	Très faible contraction ou contraction nulle.
0,01. . . . .	0,1	Contraction nulle.
0,01. . . . .	1	1 dose d'histamine, dix fois plus forte, est sans action.

*Action du 1571 F.* — Le tableau précédent pourrait être appliqué aux résultats obtenus avec le 1571 F, l'activité de ce produit se montrant, en effet, tout à fait semblable à celle du 929 F : 0 milligr. 01 ou 0 milligr. 02 ajoutés au bain de 100 cent. cubes diminuent déjà l'action de 0 milligr. 01 d'histamine ; cette action est complètement supprimée par 0 milligr. 05 de 1571 F (Graphique II).

**2° INTESTIN ET ESTOMAC *in situ*.** — Sur le chien endormi au chloralose nous avons pu mettre en évidence l'action du 929 F sur le spasme intestinal provoqué par l'injection dans la veine saphène de 0 milligr. 004 par kilogramme d'histamine : le péristaltisme intestinal est enregistré grâce à un ballon plein d'eau introduit dans une anse intestinale. Le spasme n'apparaît plus du tout lorsqu'on a injecté préala-



GRAPHIQUE II. — Intestin de cobaye isolé, bain de 100 cent. cubes. A, action de 0 milligr. 01 d'histamine dans la solution pure (a, b) et additionnée de 0 milligr. 05 de 929 F (c); B, action de 0 milligr. 01 d'histamine dans la solution pure (a, b) et additionnée de 0 milligr. 05 de 1571 F (c).

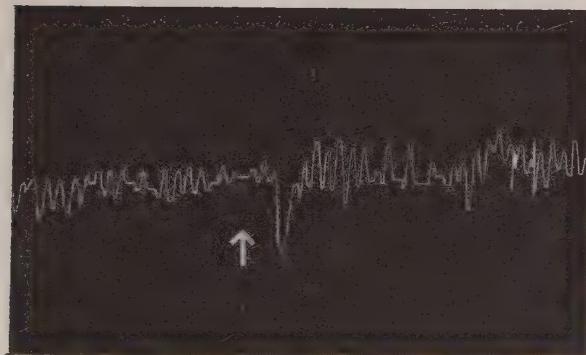
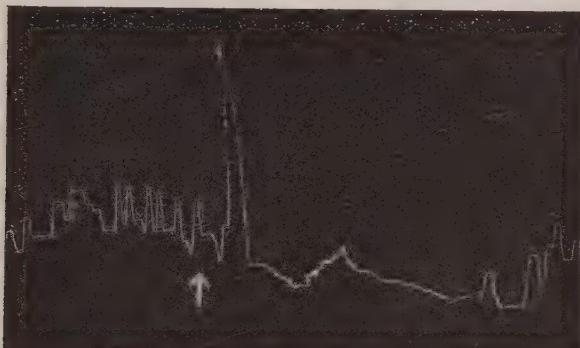
blement à l'animal 5 milligrammes par kilogramme de 929 F dans la veine (Graphique III).

Une même méthode nous a permis de constater l'action préventive du 929 F sur les spasmes stomacaux provoqués par l'histamine chez le cobaye.

**3° UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE.** — L'utérus est prélevé sur une femelle non gravide, assommée puis saignée par section des carotides ; les cornes utérines sectionnées au niveau de la

trompe sont immédiatement plongées dans une solution de Tyrode glucosée tiède, puis suspendues chacune à l'extrémité du stylet inscripteur, tout en plongeant dans un bain d'une solution de Tyrode de 50 cent. cubes ( $\text{NaCl}$ , 8;  $\text{CaCl}_2$ , 0,20;

A



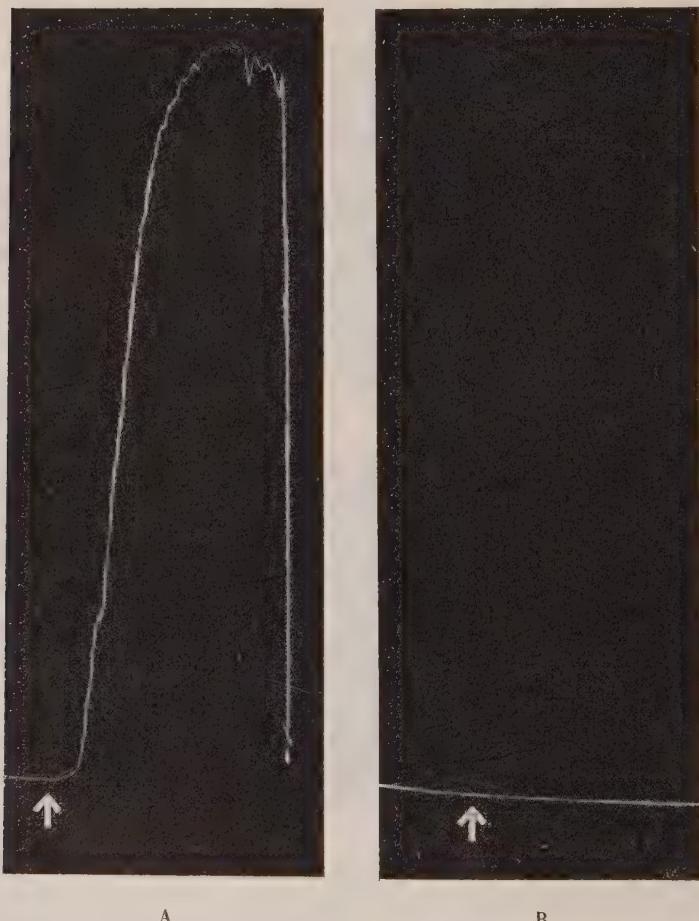
B

GRAPHIQUE III. — Action du 929 F sur le spasme histaminique de l'intestin de chien *in situ*. A, en  $\uparrow$  injection de 0 milligr. 004 par kilogramme d'histamine dans la veine saphène; B, l'animal a reçu 5 milligrammes par kilogramme de 929 F dans la veine. Même injection d'histamine en  $\uparrow$ .

$\text{KCl}$ , 0,20;  $\text{MgCl}_2$ , 0,01;  $\text{CO}_3\text{NaH}$ , 1;  $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ , 0,05; glucose, 1, eau, q. s. pour 1.000) maintenu à 38°.

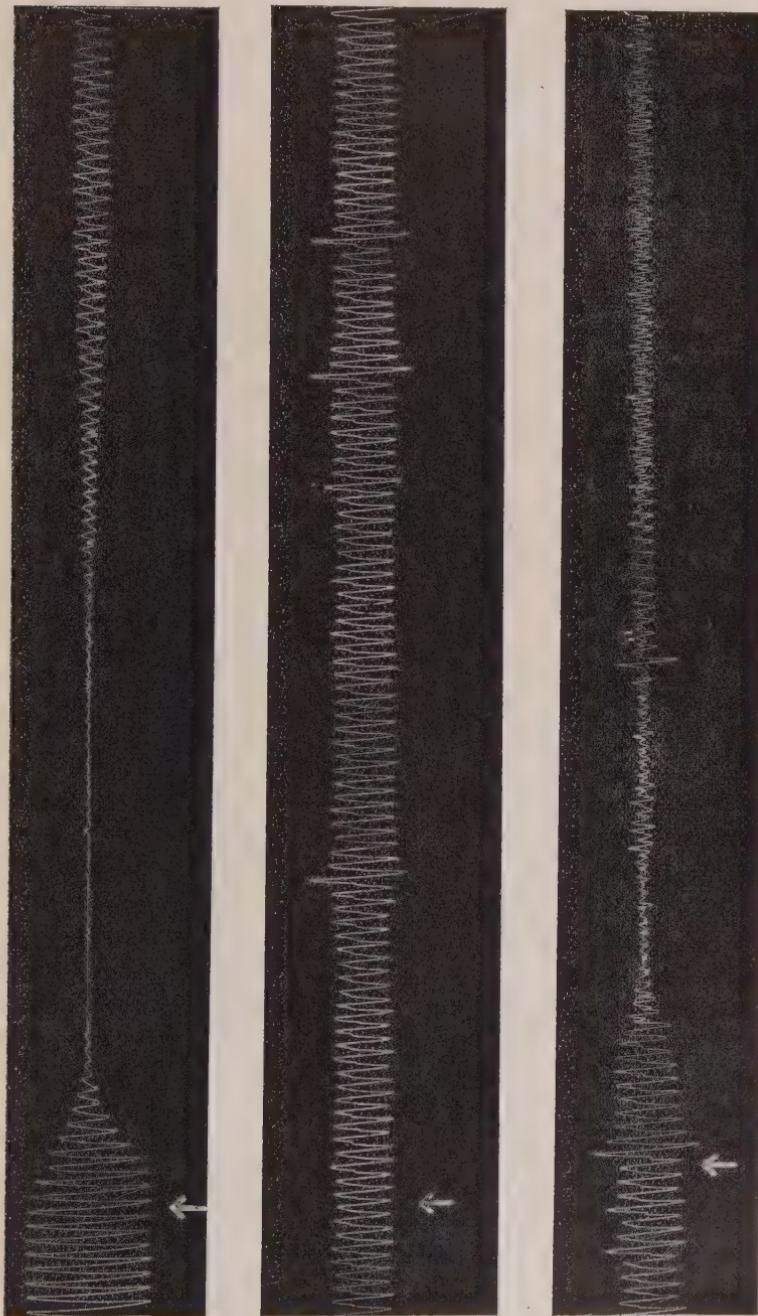
L'action antihistaminique du 929 F est moins manifeste sur l'utérus que sur l'intestin de cobaye ; en effet, les doses de

l'ordre du dixième de milligramme ne modifient pas la réponse utérine contrairement à ce qui se passe sur l'intestin. Toutefois, nous avons pu constater la disparition de l'action histaminique (0 milligr. 01) après un bain de deux heures dans



GRAPHIQUE IV. — Utérus de cobaye isolé, bain de 50 cent. cubes. A, histamine 0 milligr. 01 dans un bain d'une solution de Tyrode; B, histamine 0 milligr. 01 après deux heures dans un bain de 929 F (0 milligr. 5 dans 50 cent. cubes de solution de Tyrode).

une solution de Tyrode additionnée de 929 F (0 milligr. 5 dans 50 cent. cubes).



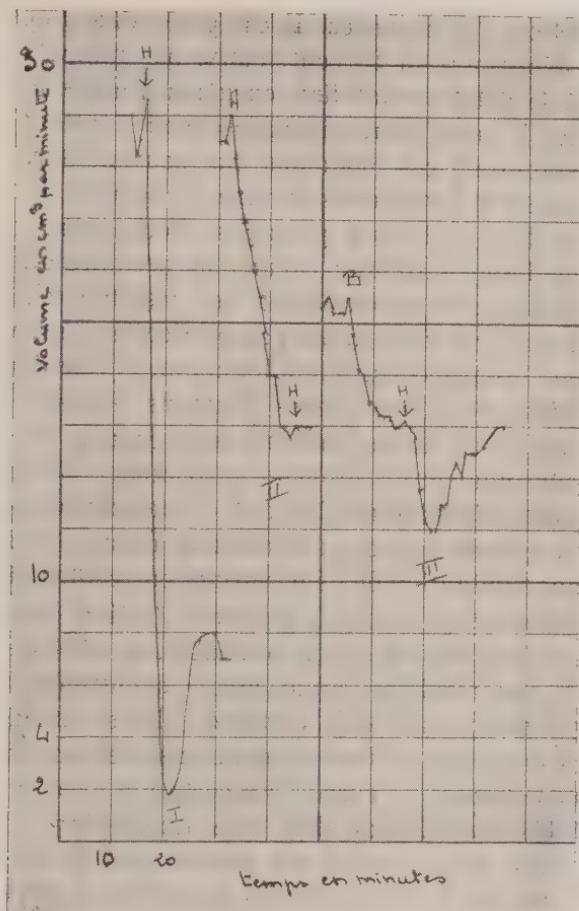
GRAPHIQUE V. — Action du 929F sur le spasme bronchique histaminique (bronches *in situ*). 1<sup>re</sup> ligne, action de 0 milligr. 05 d'histamine; 2<sup>e</sup> ligne, après 5 milligrammes de 929F, action de 0 milligr. 05 d'histamine; 3<sup>e</sup> ligne, après 5 milligrammes de 929F, action de 5 milligrammes d'histamine.

Néanmoins, la dose de 0 milligr. 01 d'histamine provoque rarement la contraction maxima de l'utérus ; pour obtenir celle-ci, il faut doubler la dose, la concentration précédente du bain en 929 F ne suffit plus alors pour prévenir l'action, et l'on est obligé d'employer des doses de 929 F provoquant par elles-mêmes une excitation utérine (2 milligrammes pour 50 cent. cubes). Pour obvier à cet inconvénient et mettre en évidence l'action antihistaminique, nous avons eu recours à l'expédient suivant : on ajoute au bain 2 milligrammes de 929 F, l'utérus se contracte. Après quelques minutes on remplace le bain par une solution de Tyrode pure : l'utérus se relâche, l'histamine ajoutée alors provoque une contraction ; mais, si l'on a soin d'ajouter au préalable au bain une faible dose de 929 F sans action propre (0,25 à 0 milligr. 5), l'histamine ne provoque plus aucune contraction.

L'action antihistaminique du 1574 F n'a pu être étudiée sur cet organe, car son action oöcytocique plus forte encore que celle du 929 F offre des difficultés d'autant plus grandes dans cette étude.

4° BRONCHES DE COBAYE. — a) *Action du 929 F sur les bronches in situ du cobaye.* — La broncho-constriction est mesurée par la méthode de Cordier [19]. L'animal endormi à l'uréthane est introduit dans un bocal sans fond, sa tête sortant par le goulot. La peau, sectionnée circulairement à la partie supérieure du cou, est rabattue et liée sur le col du bocal. Le fond de celui-ci est fermé par un bouchon et sa cavité mise en communication avec un petit spiromètre enregistreur. Il est bon de combler avec de l'eau la plus grande partie de l'espace laissé libre dans le bocal, et nécessaire d'assurer et de vérifier la constance de la température. Cet appareil enregistre les variations de volume du poumon. On pratique la respiration artificielle à travers une canule introduite dans la trachée : la force de la pompe restant constante, la diminution d'amplitude des mouvements respiratoires indiquera bien la plus ou moins grande constriction des bronches. Le graphique V indique mieux que n'importe quel commentaire l'action de 5 milligrammes par kilogramme de 929 F sur le spasme provoqué par 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine (graphique V).

b) *Action du 929 F sur les poumons isolés de cobaye.* — Nous avons suivi la méthode déjà utilisée par Sollmann [71], Tainter [78], Thornton [79], Warnant [88], J. Lévy [52], etc. On prélève les poumons sur un cobaye préalablement saigné



GRAPHIQUE VI. — *Poumons perfusés.* Courbes du débit. I, perfusion avec une solution de Tyrode pure en H, injection dans le tube d'arrivée aux poumons de 1 milligramme d'histamine. II, perfusion avec une solution de 929 F (1/100.000) à partir de A; en H, injection de 1 milligramme d'histamine. III, perfusion avec une solution de 1.571 F (1/100.000) à partir de B; en H, injection de 1 milligramme d'histamine.

par section des carotides. On les perfore de quelques trous au moyen d'une grosse aiguille, puis après avoir fixé une canule

dans la trachée, on les perfuse avec une solution de Tyrode non glucosée ( $\text{NaCl}$ , 9 gr.;  $\text{KCl}$ , 0 gr. 42;  $\text{CaCl}_2$ , 0 gr. 24;  $\text{MgCl}_2$ , 0 gr. 005;  $\text{Co}_3\text{NaH}$ , 0 gr. 5; eau, q. s. pour 1 litre), maintenue à  $38^\circ$  et sous pression constante. Le volume du perfusat recueilli toutes les minutes permet de mesurer l'état de constriction des bronches. Il est préférable d'opérer avec un faible débit environ 20 cent. cubes par minute. Dans ces conditions, le débit se stabilise, en général après une dizaine de minutes, il reste alors rigoureusement constant ; s'il ne peut se stabiliser, ces poumons ne peuvent être utilisés. L'histamine est injectée dans le tube de caoutchouc amenant la solution de Tyrode aux poumons. Nous avons essayé de trouver une dose d'histamine capable de produire une contraction réversible. Malheureusement, les résultats obtenus par ce procédé sont très inconstants ; en particulier, on ne retrouve pas la même bronchoconstriction lorsqu'on injecte deux fois de suite la même dose aux mêmes poumons. Laissant donc les faibles doses nous avons cherché celle capable de produire à coup sûr une forte bronchoconstriction. L'injection de 1 milligramme d'histamine (0 c. c. 5 d'une solution à 2/1.000) produit un spasme violent généralement durable et se traduisant par une diminution de débit variant entre 40 et 100 p. 100.

Nous avons essayé alors de prévenir l'action de cette dose d'histamine par une injection préalable de différentes doses de 929 F. Les résultats furent assez inconstants, bien que l'action préventive soit déjà certaine. Elle se manifeste plus clairement lorsqu'on perfuse les poumons avec une solution de 929 F dans le liquide de Tyrode. En perfusant avec une solution à 1/1.000.000 on obtient déjà une diminution de l'action histaminique ; mais l'action est surtout visible en perfusant avec une solution à 1/100.000. On peut alors supprimer totalement l'action de 1 milligramme d'histamine sur les bronches, comme l'indique la courbe retracée dans la figure VI.

Les résultats de 10 expériences sont rapportés dans le tableau ci-contre.

c) *Action du 1571 F sur les bronches isolées de cobaye.* — La méthode utilisée pour le 929 F nous a permis d'étudier l'action du 1571 F sur la bronchoconstriction histaminique.

Nous avons obtenu en général une action moins fortement

TABLEAU IX.

EXPÉRIENCE	LIQUIDE PERFUSANT	DÉBIT avant 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DÉBIT après 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DIFFÉRENCE p. 100	MOYENNE p. 100
1. . . . .	Tyrode pur.	17,5	7,5	60	
2. . . . .	Tyrode pur.	17	0	100	
3. . . . .	Tyrode pur.	22,5	12,5	40	
4. . . . .	Tyrode pur.	13,5	5	63	
5. . . . .	Tyrode pur.	27	2	94	
6. . . . .	Solution à 1/100.000 de 929 dans le Tyrode.	17,5	17,5	0	
7. . . . .	Id.	16	16	0	
8. . . . .	Id.	24	21	12,5	
9. . . . .	Id.	14	9	33	
10. . . . .	Id.	17	17	0	

protectrice qu'avec le 929 F : la moyenne de 5 expériences donne une bronchoconstriction histaminique de 18 p. 100, alors qu'elle n'était que de 9 p. 100 avec les poumons perfusés par le 929 F.

TABLEAU X.

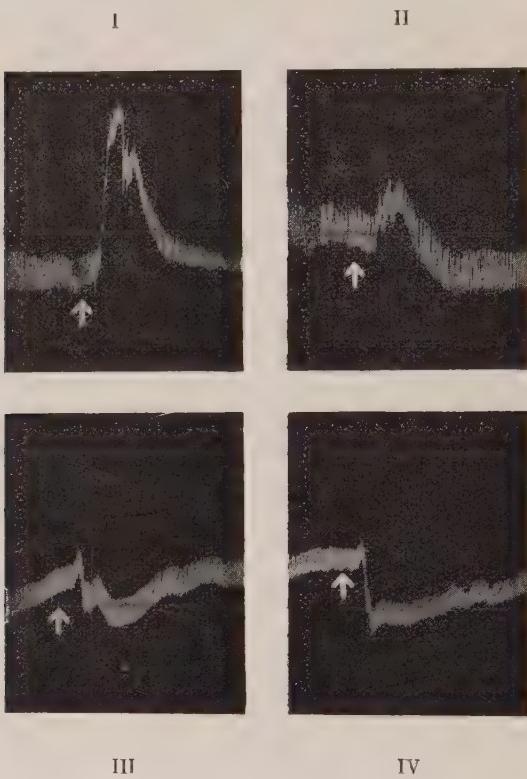
EXPÉRIENCE	LIQUIDE PERFUSANT	DÉBIT avant 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DÉBIT après 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DIFFÉRENCE p. 100	MOYENNE p. 100
1. . . . .	Tyrode pur.	17,5	7,5	60	
2. . . . .	Tyrode pur.	17	0	100	
3. . . . .	Tyrode pur.	22,5	12,5	40	
4. . . . .	Tyrode pur.	13,5	5	63	
5. . . . .	Tyrode pur.	27	2	94	
6. . . . .	1571 F (1/100.000) dans le Tyrode.	17,5	16	8	
7. . . . .	Id.	14	14	0	
8. . . . .	Id.	13	7,8	38	
9. . . . .	Id.	16	12	25	
10. . . . .	Id.	19,5	16	22	

#### B. — ACTION DU 929 F ET DU 1571 F SUR QUELQUES EFFETS VASCULAIRES DE L'HISTAMINE.

1° PRESSION ARTÉRIELLE. — Les résultats dans cette voie furent en général négatifs. L'hypotension provoquée chez le chien chloralosé par 0 milligr. 02 d'histamine par kilogramme

n'est pas diminuée par 10 milligrammes de 929 F ou de 1571 F. Sur le lapin endormi au « narcosol » (scl de sodium de l'acide éthobutyléthylbarbiturique) l'hypotension histaminique est même sensibilisée par une injection préalable de 5 et 10 milligrammes de 929 F et 1571 F.

Par contre, toutes les fois que nous avons pu obtenir une

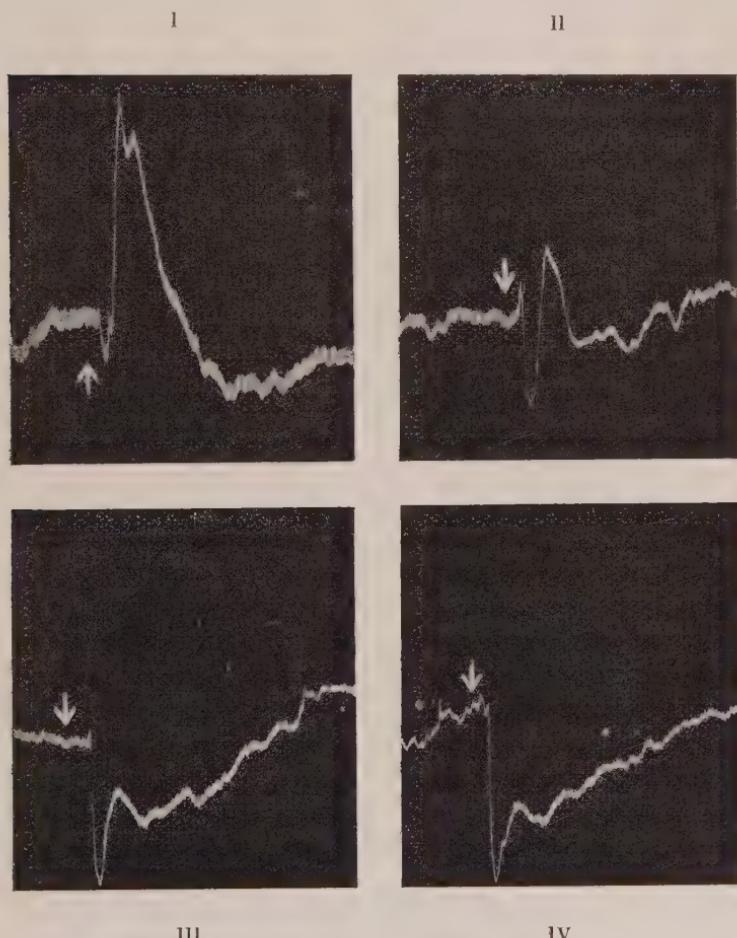


GRAPHIQUE VII. — Pression artérielle de lapin (narcose à l'uréthane 1 gramme par kilogramme intrapéritonéale). I, action de 0 milligr. 05 d'histamine; II, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 1 milligramme par kilogramme de 929 F; III, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 2 milligrammes par kilogramme de 929 F; IV, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 5 milligrammes par kilogramme de 929 F.

hypertension par injection d'histamine dans la veine d'un lapin, le 929 F et le 1571 F l'ont supprimée et même le plus souvent inversée.

Cette hypertension histaminique a été décrite par de nom-

breux auteurs : Dale et Laidlaw [24], Ackermann et Kutscher [1], et tout récemment encore par Fujikawa [37], toutes les fois que le lapin est profondément endormi. L'éther et l'uréthane



GRAPHIQUE VIII. — Pression artérielle de lapin (narcose à l'uréthane 1 gramme par kilogramme intrapéritonéale). I, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine; II, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 1 milligramme de 1571 F; III, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 2 milligrammes de 1571 F; IV, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 5 milligrammes de 1571 F. Injections intraveineuses dans la veine marginale de l'oreille.

donnent des résultats plus constants, mais il nous est arrivé aussi d'obtenir une hypertension histaminique avec le « nar-

cosol ». Cet effet n'est pas supprimé par l'injection préalable d'un sympatholytique, on ne peut donc pas l'attribuer à une décharge d'adrénaline. Dale et Laidlaw lui donnent pour base une vasoconstriction des vaisseaux internes (intestinaux en particulier). L'affaiblissement de la bronchoconstriction, responsable de l'hypotension chez l'animal éveillé, permettrait à la vasoconstriction de se manifester par l'hypertension observée. Cette explication serait-elle conciliable avec les expériences plus récentes de Klisiecki et Holobut [45] qui attribuent au cœur le principal rôle dans l'hypotension histaminique ?

Quoi qu'il en soit, dès la dose de 1 milligramme par kilogramme, le 929 F, comme le 1571 F, diminue très fortement l'action hypertensive de l'histamine. Après 2 milligrammes, l'action hypertensive fait place à une faible action hypotensive. Après de plus fortes doses l'hypotension s'accentue. Cette hypotension n'est pas d'origine vagale, car l'atropine ni la section des vagues ne peuvent la supprimer.

**2° EFFETS LOCAUX CUTANÉS.** — Le Dr Joltrain (3), Ch. Henry et nous-même avons essayé l'action du 929 F sur les effets dermiques de l'histamine.

Nous avons tout d'abord cherché à prévenir l'apparition du placard urticarien classique provoqué par l'ionisation à l'histamine. Soit que nous ayons fait pénétrer le 929 F dans la peau par ionisation préalable, soit que nous ayons mélangé le 929 F avec l'histamine sur la compresse servant à l'ionisation, soit que nous ayons fait absorber un cachet de 1 milligr. 5 de 929 F une heure avant l'ionisation à l'histamine, nos résultats furent toujours négatifs. Le placard apparaît toujours avec la même intensité.

Nous n'avons jamais pu observer non plus un changement quelconque de la triple réaction de Lewis provoquée par intradermo- ou cutiréaction à l'histamine lorsque nous avons injecté simultanément ou préalablement le 929 F.

Les résultats furent aussi négatifs avec le 1571 F.

(3) Tous les essais dermatologiques ont été effectués chez le Dr Joltrain et sous sa direction ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

C. — COMPARAISON ENTRE LES ACTIONS ANTIHISTAMINIQUES MANIFESTÉES SUR LES MUSCLES LISSES ET LES ACTIONS ANTITOXIQUES DE QUELQUES DÉRIVÉS.

Comparant les résultats expérimentaux obtenus dans les expériences précédemment décrites avec le 929 F et le 1571 F sur l'intestin, les bronches et le choc histaminique du cobaye, on obtient les valeurs ci-contre :

	NOMBRE de d. m. m. nécessaires pour tuer l'animal	BRONCHOCONSTRICTION produite par 1 milligramme d'histamine <i>in vitro</i> p. 100	DOSES en milligramme annulant l'action de 0 milligr. 01 d'histamine sur l'intestin <i>in vitro</i>
Témoin . . . . .	1	79 (1)	
Protection par 929 F :	3	9	0,005-0,01
Protection par 1571 F :	4	48	0,005-0,01

(1) Moyenne de cinq expériences.

Les chiffres expérimentaux obtenus sur les poumons et l'intestin ne varient pas dans le même sens que l'action du produit : plus le produit est actif, en effet, plus la bronchoconstriction histaminique sera faible, et plus faible aussi sera la dose nécessaire pour neutraliser l'action de l'histamine sur l'intestin. Il nous a donc semblé préférable de remplacer ces résultats expérimentaux par des chiffres abstraits choisis de telle façon que leur accroissement traduise toujours une augmentation de l'activité correspondante. De tels chiffres désignés sous le nom d'indices figureront sous le nom :

1° D' « antihistaminique » (choc), déjà employé dans le tableau IV, cet indice représente le nombre de doses minima mortelles nécessaires pour tuer le cobaye protégé par 3 milligrammes du produit (intraveineux).

2° D' « antihistaminique » (bronches) , celui-ci représente la diminution pour cent de la bronchoconstriction histaminique sous l'action du produit.

3° D' « antihistaminique » (intestins), ce dernier indice est obtenu en prenant l'inverse de la dose en milligramme, néces-

saire pour supprimer l'action de 0 milligr. 01 d'histamine sur l'intestin isolé de cobaye.

Retenant les résultats relatés plus haut pour le 929 F et le 1571 F, on obtient le tableau suivant :

TABLEAU XI.

NUMÉRO DU PRODUIT	INDICE antihistaminique (choc)	INDICE antihistaminique (bronches)	INDICE antihistaminique (intestins)
Témoin. . . . .	1	0	
929 F . . . . .	3	88	100-200
1571 F . . . . .	4	77	100-200

On voit alors qu'il n'y a pas concordance dans les variations des activités présentées par ces deux produits sur la toxicité, les bronches ou l'intestin. Remarquant que le 929 F et le 1571 F appartiennent à deux séries chimiques très différentes, nous nous sommes demandé si la divergence observée ne proviendrait pas de ce fait et s'il ne serait pas possible de trouver un parallélisme entre les trois actions étudiées en utilisant des produits appartenant à une même série chimique.

Le tableau XII relate les résultats obtenus avec les 11 corps étudiés sur l'intestin.

TABLEAU XII.

NUMÉRO du produit	SÉRIE CHIMIQUE	DOSES en milligramme annulant l'action de 0 milligr. 01 d'histamine	INDICE anti- histaminique (intestin)	INDICE anti- histaminique (choc)
929 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	0,005-0,01	100-200	3
1379 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	0,005-0,01	100-200	3
1655 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	0,04	25	2
1482 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	0,04	25	1
928 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	0,1-0,5	2-10	1
1571 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,005-0,01	100-200	4
1691 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,01-0,02	50-100	3
1335 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,04	25	1,5
1599 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,04-0,05	20-25	1,5
1699 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,02	50	1
1167 F. . . . .	Ethylénediamine.	0,1	10	1

Si l'action antitoxique s'accompagne toujours d'une action antihistaminique intestinale, il est impossible de parler véri-

TABLEAU XIII.

NUMÉRO du produit	SÉRIE CHIMIQUE	BRONCHO- CONSTRICTION après 1 milligramme d'histamine p. 100 (1)	INDICE anti- histaminique (bronches)	INDICE anti- histaminique (choc)
Témoin . . . . .		79	0	1
929 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	9,7	88	3
1655 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	48,9	36	2
1482 F . . . . .	Phénoxyéthylamine.	68	14	1
1571 F . . . . .	Ethylènediamine.	48	77	4
1335 F . . . . .	Ethylènediamine.	82	0	1,5
1599 F . . . . .	Ethylènediamine.	88	0	1,5

(1) Moyenne obtenue sur cinq poumons avec une solution au 1/100.000 du produit dans le liquide de Tyrode.

tablement de parallélisme entre les deux séries d'indices. Notons en particulier que l'indice intestinal demeure encore élevé chez des produits dépourvus de toute action sur la toxicité, tels : le 1482 F et le 1199 F.

Le tableau XIII groupant les résultats obtenus sur les bronches isolées met en évidence le parallélisme entre l'action antitoxique et l'action antihistaminique bronchique dans une même série chimique : phénoxyéthylamines ou éthylènediamines. Par contre, la divergence observée déjà entre les 929 F et 1571 F se retrouve en particulier pour les 1482 F et 1599 F. A action antihistaminique (choc) supérieure, les éthylènediamines manifestent une action antihistaminique bronchique inférieure à celle des phénoxyéthylamines.

#### D. — CONCLUSIONS.

Des observations rapportées dans ce chapitre nous pourrons tirer les conclusions suivantes :

1° L'action antihistaminique de nos produits, observée sur le choc histaminique du cobaye, se retrouve dans les manifestations de ce poison sur les muscles lisses de l'intestin des bronches et de l'utérus.

2° Cette action ne se retrouve pas sur les phénomènes vascu-

laires à l'exception du cas où l'histamine agit comme hypertenseur.

3° Si l'on ne peut parler d'un véritable parallélisme entre l'action de nos produits observée sur le choc histaminique et sur la contraction des muscles intestinaux, cela semble possible quand on s'adresse aux muscles bronchiques, à condition de comparer des produits appartenant à une même série chimique. Par contre, une divergence profonde apparaît entre les produits appartenant à l'une et l'autre série.

---

*Le Gérant : G. MASSON.*